

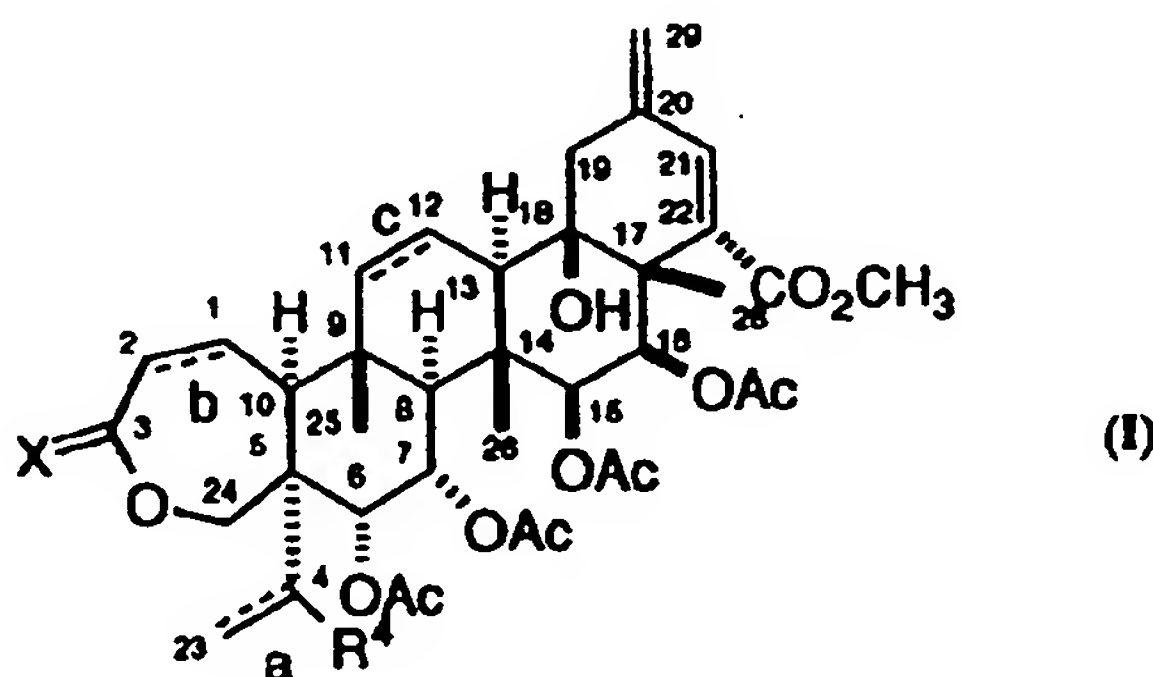
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 313/06, A61K 31/365		A1	(11) International Publication Number: WO 97/16438
			(43) International Publication Date: 9 May 1997 (09.05.97)
(21) International Application Number: PCT/US96/17481		(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 28 October 1996 (28.10.96)			
(30) Priority Data:			
60/008,191	31 October 1995 (31.10.95)	US	
60/007,101	31 October 1995 (31.10.95)	US	
9603903.7	23 February 1996 (23.02.96)	GB	
9605161.0	12 March 1996 (12.03.96)	GB	
(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).		Published	
(72) Inventors; and		<i>With international search report.</i>	
(75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER, Robert, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). BAO, Jianming [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). KAYSER, Frank [DE/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). PARSONS, William, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). RUPPRECHT, Kathleen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).		<i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).			

(54) Title: TRITERPENE DERIVATIVES WITH IMMUNOSUPPRESSANT ACTIVITY



(57) Abstract

The compounds of formula (I) are useful as immunosuppressive agents.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-511482

(43)公表日 平成11年(1999)10月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 313/06		C 0 7 D 313/06	
A 6 1 K 31/00	6 3 7	A 6 1 K 31/00	6 3 7 D
	6 4 3		6 4 3 D
	31/335		31/335
// C 0 7 D 493/04	1 1 1	C 0 7 D 493/04	1 1 1
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 97 頁)

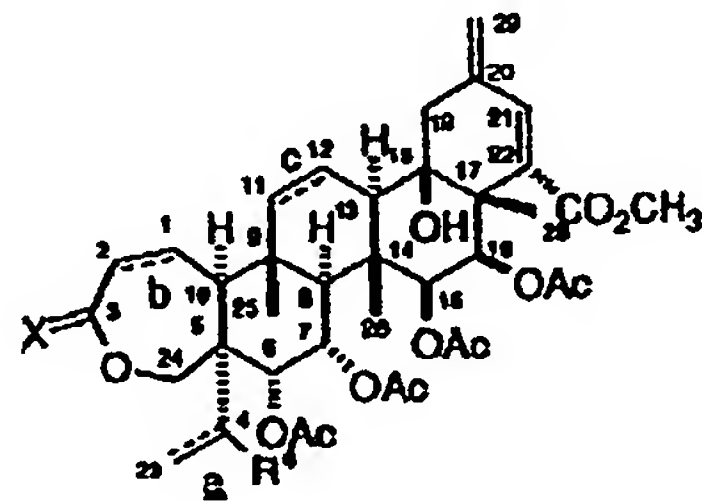
(21)出願番号	特願平9-517550	(71)出願人	メルク エンド カンパニー インコーポ レーテッド
(86) (22)出願日	平成8年(1996)10月28日		アメリカ合衆国、ニュージャージー
(85)翻訳文提出日	平成10年(1998)4月30日		07065, ローウェイ, イースト リンカー ン アヴェニュー 126
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 6 / 1 7 4 8 1	(72)発明者	ベーカー, ロバート・ケイ
(87)国際公開番号	W O 9 7 / 1 6 4 3 8		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
(87)国際公開日	平成9年(1997)5月9日		07065, ローウェイ, イースト・リンカー ン・アベニュー・126
(31)優先権主張番号	6 0 / 0 0 7 , 1 0 1	(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外1名)
(32)優先日	1995年10月31日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		
(31)優先権主張番号	6 0 / 0 0 8 , 1 9 1		
(32)優先日	1995年10月31日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫抑制活性を有するトリテルペン誘導体

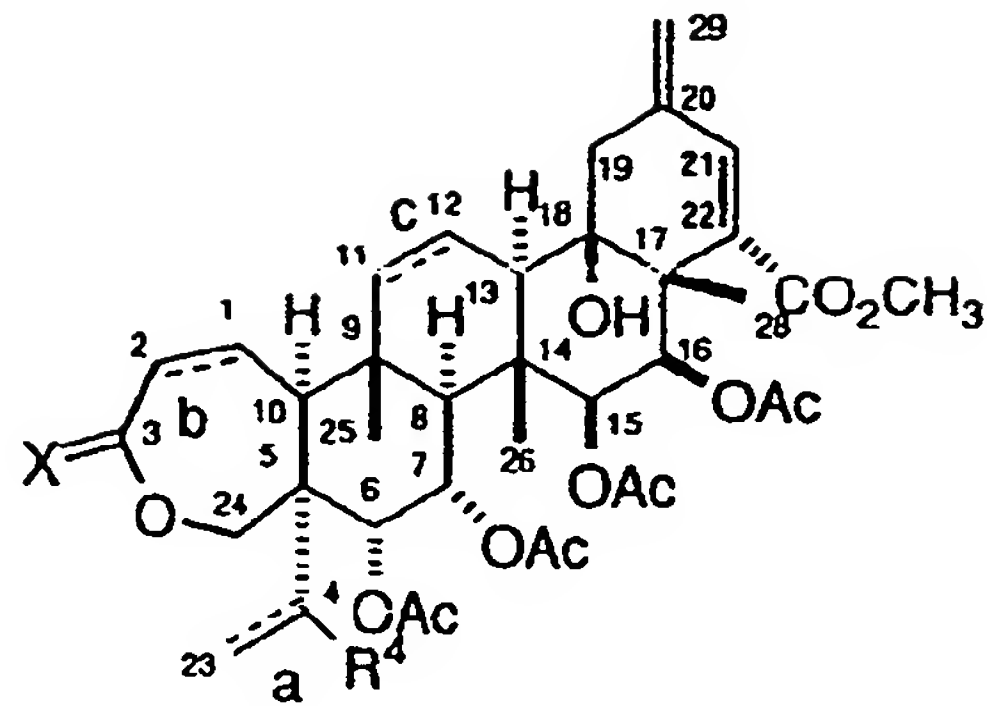
(57)【要約】

式 (I)



【特許請求の範囲】

1. 構造式 I



I

〔式中

XはO、S、NH、またはH及びR¹であり、aは単結合であるか、またはR⁴が存在しない場合二重結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

R¹及びR²は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR₁R₂、NR₁R₂、NR¹COC₁～C₆アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたC₁～C₆アルキル

であり、前記アリールは置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO

、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、

I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R^3 は

- a) 先に定義したとおりの $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、 CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、 CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキ

ニル、

d) 先に定義したとおりの-アリール、または

e) 先に定義したとおりの-ヘテロアリール

であり、

R^4 は

a) 存在せず、aが二重結合であるか、または

b) -H、

c) -OH、

d) =O、

e) $-O[(C=O)O_r]_s C_1 \sim C_{10}$ アルキル (式中アルキルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される)、

f) $-O[(C=O)O_r]_s C_2 \sim C_{10}$ アルケニル (式中アルケニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルケニルと同様に定義される)、

g) $-O[(C=O)O_r]_s C_2 \sim C_6$ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキニルと同様に定義される)、

h) $-O[(C=O)O_r]_s C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

i) $-O[(C=O)O_r]_s$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) $-O[(C=O)O_r]_s$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

m) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、

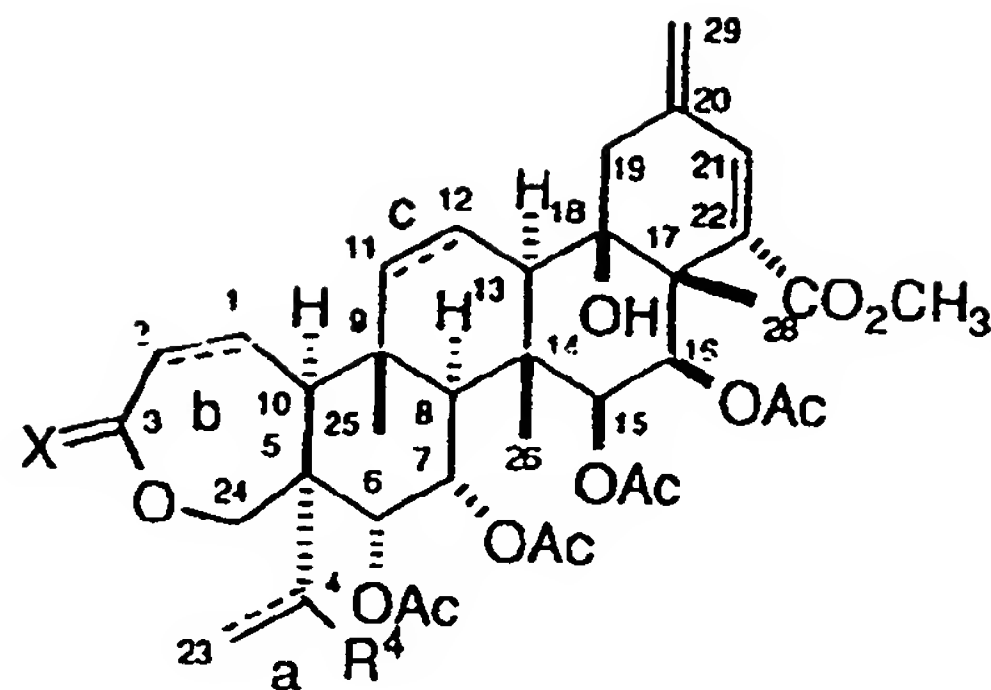
n) $-OSO_2R^3$ 、もしくは

o) $-NR^1R^2$

である) の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態も

しくは水和物。

2. 構造式 I



I

〔式中

XはO、SまたはNHであり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 、 $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、

NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、

CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、
 R^3 は

- a) 先に定義したとおりの $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、 CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$

C_6 アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、 CHO 、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの—アリール、または

e) 先に定義したとおりの—ヘテロアリール

であり、

R^4 は

a) 存在せず、aが二重結合であるか、または

b) —H、

c) —OH、

d) =O、

e) —O [(C=O) O_r]_s C₁～C₁₀ アルキル (式中アルキルは先に定義した C₁～C₆ アルキルと同様に定義される)、

f) —O [(C=O) O_r]_s C₂～C₁₀ アルケニル (式中ア

ルケニルは先に定義した C₁～C₆ アルケニルと同様に定義される)、

g) —O [(C=O) O_r]_s C₂～C₆ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した C₁～C₆ アルキニルと同様に定義される)、

h) —O [(C=O) O_r]_s C₃～C₇ シクロアルキル、

i) —O [(C=O) O_r]_s アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) —O [(C=O) O_r]_s ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) —O (CH₂)_n O (CH₂)_m ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) —O (CH₂)_n O (CH₂)_m アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

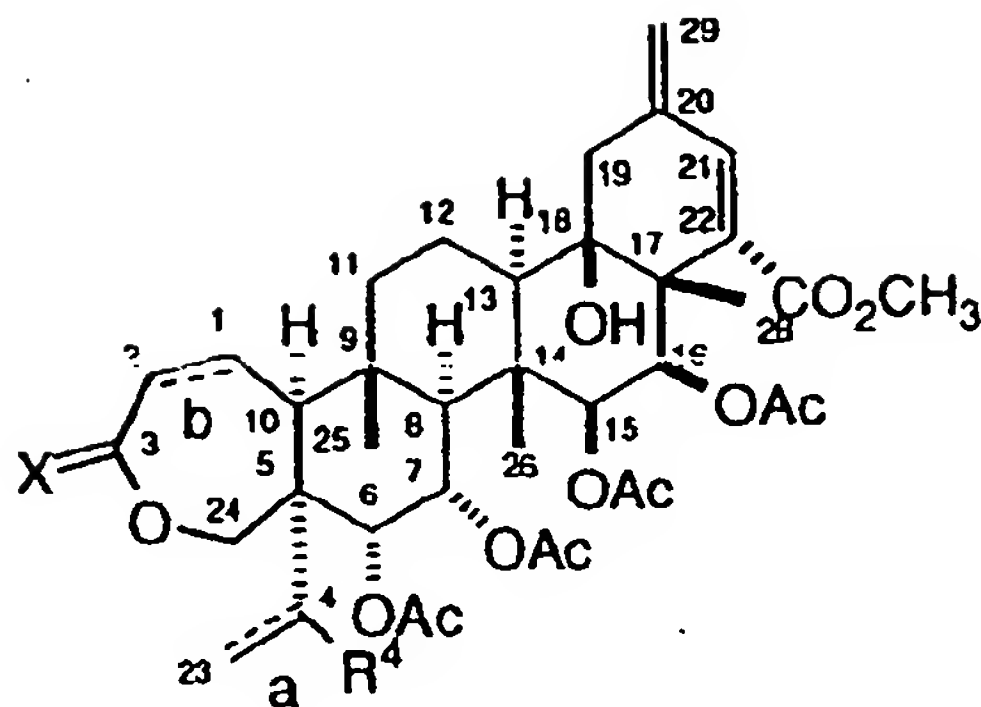
m) —O C (=O) N R¹ R²、

n) —O S O₂ R³、もしくは

o) —N R¹ R²

である] を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物。

3. 構造式 I



I

〔式中

XはOであり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

 R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim$

C_6 アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2
 H 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、 $NR^1 R^2$
 $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択され
 た1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim$
 C_6 アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CH
 O 、 $CO_2 H$ 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、
 $NR^1 R^2$ 及び $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または

3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、CO $C_1 \sim C_6$ アルキル、CO₂ $C_1 \sim C_6$ アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹CO $C_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R³ は

- a) 先に定義したとおりの $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- b) 先に定義したとおりのアリール、または
- c) 先に定義したとおりのヘテロアリール

であり、

R⁴ は

- a) $-O[(C=O)O_r]$, $C_1 \sim C_{10}$ アルキル (式中アルキルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される)、
- b) $-O[(C=O)O_r]$, $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
- c) $-O[(C=O)O_r]$, アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

d) $-O[(C=O)O_r]$, ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

e) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定

義したとおりである)、

f) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

g) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、または

h) $-OSO_2R^3$

である] を有することを特徴とする請求項2に記載の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物。

4. 構造式 I を有し、 R^4 が

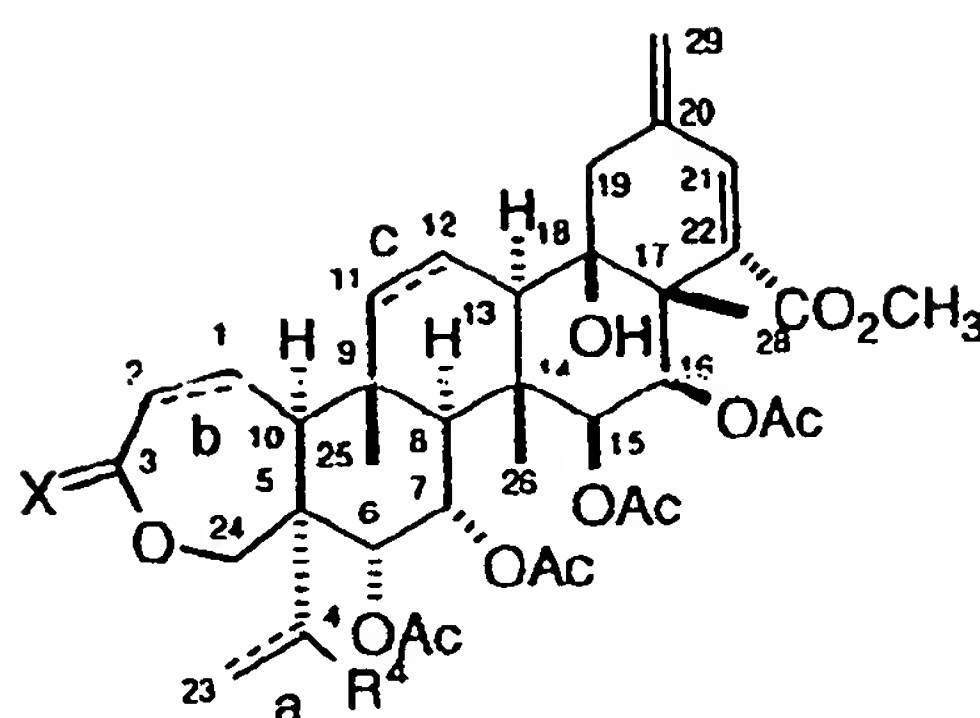
a) $-O[(C=O)O_r]$ s アリール (式中アリールは、置換されていないかまたは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸

素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義される)、または

b) $-O[(C=O)O_r]$ s ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によっては Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義される)

であることを特徴とする請求項3に記載の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物。

5. 構造式 I



I

〔式中

XはH及びR¹であり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

R¹及びR²は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒド

ロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたC₁～C₆アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、

NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ ア

ルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R^3 は

- a) 先に定義したとおりの $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$

アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの—アリール、または

e) 先に定義したとおりの—ヘテロアリール

であり、

R^4 は

a) 存在せず、aが二重結合であるか、または

b) —H、

c) —OH、

d) =O、

e) —O [(C=O) O_r]_s C₁～C₁₀ アルキル (式中アルキルは先に定義した C₁～C₆ アルキルと同様に定義される)、

f) —O [(C=O) O_r]_s C₂～C₁₀ アルケニル (式中アルケニルは先に定義した C₁～C₆ アルケニルと同様に定義される)、

g) —O [(C=O) O_r]_s C₂～C₆ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した C₁～C₆ アルキニルと同様に定義される)、

h) —O [(C=O) O_r]_s C₃～C₇ シクロアルキル、

i) —O [(C=O) O_r]_s アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) —O [(C=O) O_r]_s ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) —O (CH₂)_n O (CH₂)_m ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) —O (CH₂)_n O (CH₂)_m アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

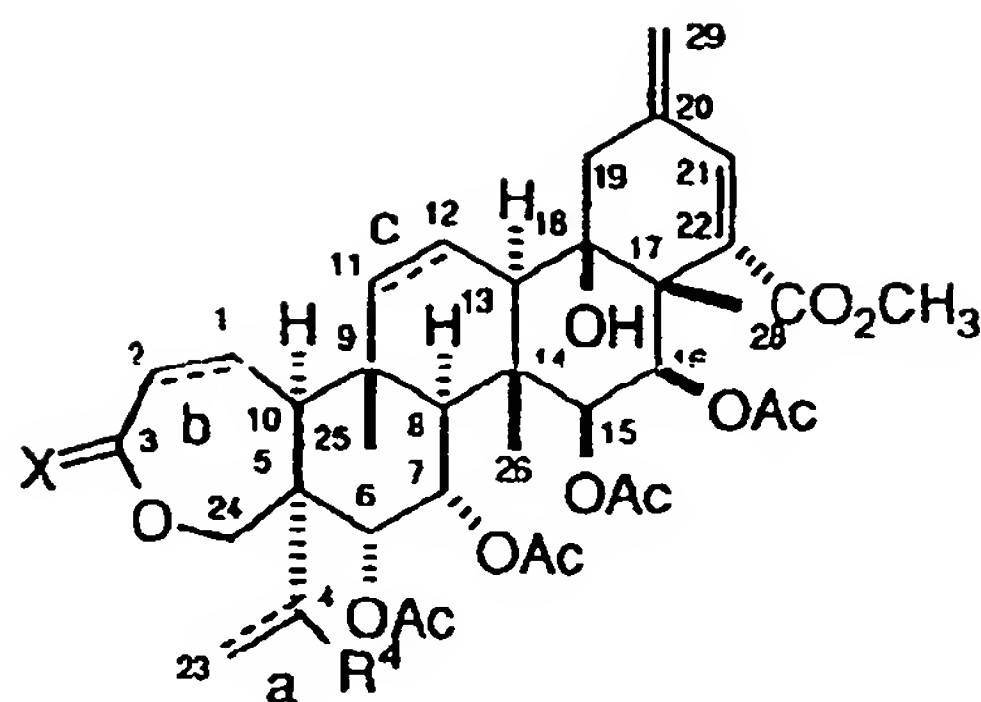
m) —O C (=O) N R¹ R²、

n) —O S O₂ R³、もしくは

o) —N R¹ R²

である] を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物。

6. 構造式 I



I

〔式中

XはH及び R^1 であり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

 R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒド

ロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 ONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 C_1

$\sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CH
 O、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、
 NR¹R²及びNR¹COC₁～C₆アルキルの中から選択された1個、2個または
 3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒にな
 って、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6
 員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテ
 ロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で
 置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、
 ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆
 アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁～C₆ア

ルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、
 その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原
 子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、
 またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る
 5員または6員環と定義され、

R³は

- a) 先に定義したとおりのC₁～C₆アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シア
 ノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、
 CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル
 、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの
 中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたC₁～C₆アルケ
 ニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シア
 ノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、
 CO₂C₁～C₆

アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル、先に定義し

たとりのアリール、及び先に定義したとりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとりの $-$ アリール、または

e) 先に定義したとりの $-$ ヘテロアリール

であり、

R^4 は

a) $-OH$ 、

b) $-O[(C=O)O_r]_s C_1 \sim C_{10}$ アルキル (式中アルキルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される)、

c) $-O[(C=O)O_r]_s C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

d) $-O[(C=O)O_r]_s$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

e) $-O[(C=O)O_r]_s$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

f) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテ

ロアリールは先に定義したとおりである)、

g) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

h) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、または

i) $-OSO_2R^3$

である]を有することを特徴とする請求項5に記載の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物。

7. 4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル[6 α , 7 α , 15 β , 16 β]D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー1, 20(29), 21-トリエン-3-オン、

4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル[6 α , 7 α , 1

5 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-
オキサオレアナー1, 20 (29), 21-トリエン-3-オン、
4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-
22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 1

5 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-
オキサオレアナー1, 20 (29), 21-トリエン、
4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -21, 22-エポキ
シ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16
 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-
24-オキサオレアナー20 (29) -エン-3-オン、
4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-
22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Fried
o-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー20 (29), 2
1-ジエン-3-オン、
4- (2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセ
チルオキシ) -18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 1
5 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-
オキサオレアナー20 (29), 21-ジエン-3-オン、
6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -21,

22-エポキシ-4, 18-ジヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α ,
7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-2
7, 30-ジノル-24-オキサオレアナー20 (29) -エン-3-オン、及
び

4- (2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセ
チルオキシ) -21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカル
ボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo
-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー20 (29) -エン

- 3 - オン

の中から選択された化合物。

8. K_v1.3の阻害によって治療が行なわれ、または容易になる哺乳動物の状態を治療する方法であって、式Iの化合物をK_v1.3の阻害に有効な量で投与することを含む方法。

9. 臓器または組織移植に対する抵抗、骨髄移植がもたらす、対宿主性移植片反応に起因する疾患； 慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病性ぶどう膜炎、若年発症性または初期糖尿病、後ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、病原微生物に

よって誘発される感染性疾患、炎症性及び過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病関連ぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイヴズ眼病、フォーグトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス等； 花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、後発喘息及び気道過剰反応、気管支炎、胃潰瘍、血管損傷（虚血性疾患及び血栓症により誘発されるもの）、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、腸病変で熱傷及びロイコトリエンB₄媒介疾患に関連するもの、腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性一尿毒性症候群、糖尿病腎障害、多発性筋炎、ギランーバレー症候群、メニエール病、播種性神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進症、バセ

ドウ病、赤血球系無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、出血性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球生成欠如、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性

白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞性リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、多発性結節性動脈炎、心筋症、強皮症、ウェジナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨及びセメント質の病変、糸球体腎炎、男性型脱毛症または老人性脱毛症（脱毛の予防もしくは毛芽形成の実現及び／または毛髪の発生及び成長の促進により治療）；筋ジストロフィー；膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存時、移植時、または虚血性疾患、例えば血栓症及び心筋梗塞罹患時に生起する臓器の虚血一再循環損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線によって誘発される大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺一酸素または薬物、例えばパラコート及びブレオマイシンによって誘発される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体癍痕化、角膜のアルカリ損傷；皮膚炎性多形紅斑、線状IgA

balloons皮膚炎及びセメント質皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘰癧、環境汚染によって誘発される疾患、老化、発癌現象、癌の転移並びに高山病；ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄放出によって誘発される疾患；ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症によって誘発される壊死、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変、アルコール肝硬変、肝不全、劇症肝不全、後発肝不全及び「慢性下急性」肝不全の中から選択された状態を治療し、化学療法の効果を促進し、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染及び炎症を予防または治療し、かつ免疫低下、またはAIDS、癌、老年痴呆、外傷、慢性細菌感染及び或る種の中樞神経系障害を含めた、免疫低下を伴う障害を治療することを特徴とする請求項8に記載の方法。

10. 状態が自己免疫疾患であることを特徴とする請求項9に記載の方法。

11. 臓器または組織移植を必要とする患者における、前記移植に対する抵抗または移植片への拒絶反応を予防または治療する方法であって、請求項1に記載の化合物を投与することを

含む方法。

12. 免疫系の抑制を必要とする被検者の免疫系を抑制する方法であって、被検者に免疫抑制量の請求項1に記載の式Iの化合物を投与することを含む方法。

13. 医薬に許容可能なキャリアと、治療有効量の請求項1に記載の式Iの化合物またはその医薬に許容可能な結晶形態もしくは水和物とを含有する医薬組成物。

14. アザチオプリン、ブレキナールナトリウム、デオキシスペルグアリン、ミザリビン、ミコフェノール酸モルホリノエステル、シクロスポリン、FK-506及びラパマイシンを含めた免疫抑制薬をも含有することを特徴とする請求項13に記載の組成物。

15. 第二の免疫抑制薬との同時投与を含むことを特徴とする請求項12に記載の方法。

16. 臓器または組織移植を必要とする患者における、前記移植に対する抵抗または移植片への拒絶反応を予防または治療する方法であって、請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

17. 臓器または組織移植に対する抵抗、骨髄移植がもたら

す、対宿主性移植片反応に起因する疾患； 慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病性ぶどう膜炎、若年発症性または初期糖尿病、後ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、病原微生物によって誘発される感染性疾患、炎症性及び過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病関連ぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイヴズ眼病、フォーグトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス等； 花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、後発喘息及び気道過剰反応、気管支炎、胃潰瘍、

血管損傷（虚血性疾患及び血栓症により誘発されるもの）、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、腸病変で熱傷及びロイコトリエンB₄媒介疾患に関連するもの、腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、

潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性一尿毒性症候群、糖尿病腎障害、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、播種性神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤血球系無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、出血性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球生成欠如、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞性リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、多発性結節性動脈炎、心筋症、強皮症、ウェジナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨及びセメント質の病変、糸球体腎炎、男性型脱毛症または老人性脱毛症（脱毛の予防もしくは毛芽形成の実現及び／または毛髪の発生及び成長の促進により治療）；筋ジストロフィー；膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存時、移植時、または虚血性疾患、例えば血栓症及び心筋梗塞罹患時に生起する臓器の虚血－再循環損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線によって誘発される大腸炎、虚血性急性

腎不全、慢性腎不全、肺－酸素または薬物、例えばパラコート及びブレオマイシンによって誘発される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体癒痕化、角膜のアルカリ損傷；皮膚炎性多形紅斑、線状IgA balloos皮膚炎及びセメント質皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘰癧、環境汚染によって誘発される疾患、老化、発癌現象、癌の転移並びに高山病；ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄放出によって誘発される疾患；ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症によって誘発される壊死、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変、アルコール肝硬変、肝

不全、劇症肝不全、後発肝不全、「慢性下急性」肝不全を治療し、化学療法の効果促進し、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染及び炎症を予防または治療し、かつ免疫低下、またはAIDS、癌、老年痴呆、外傷、慢性細菌感染及び或る種の中樞神経系障害を含めた、免疫低下を伴う障害を治療する方法であって、請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

18. K.1. 3の阻害によって治療が行なわれ、または容

易になる哺乳動物の状態を治療する方法であって、医薬用キャリアと、K.1.

3の阻害に有効な量の請求項1に記載の式Iの化合物とを含有する医薬組成物を投与することを含む方法。

19. K.1. 3の阻害によって治療が行なわれ、または容易になる哺乳動物の状態を治療する方法であって、治療有効量の請求項1に記載の式Iの化合物を第二の免疫抑制薬と同時投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】**発明の名称**

免疫抑制活性を有するトリテルペン誘導体

発明の背景

全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型及びII型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎、多発性硬化症、並びにクローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、魚鱗癬、グレイヴズ眼病、喘息といった他の障害を含めたきわめて様々な「自己免疫性」及び慢性炎症性疾患には免疫調節異常が存在することが判明している。

上記のような状態は、その基本原因はそれぞれに全く異なり得るが、様々な自己抗体及び自己反応性リンパ球が出現するという特徴を共有している。このような自己反応性は、正常な免疫系が働くことを可能にするホメオスタシス制御の喪失に一部起因し得る。

同様に、骨髄または臓器移植後、宿主のリンパ球は外来組織抗原を認識して抗体産生を開始し、その結果移植片への拒絶反応が起こる。

自己免疫または拒絶反応過程の最終結果の一つに、炎症細胞

及び該細胞が放出する媒介因子によって惹起される組織破壊が有る。NSAIDなどの抗炎症薬は、主に上記媒介因子の作用または分泌を抑制することによって機能し、当該疾患の免疫学的な基本部分を改変するわけではない。他方、シクロホスファミドなどの細胞毒物質は、正常な免疫応答と自己免疫応答との両方を遮断するような非特異的作用を有する。実のところ、このような非特異的免疫抑制薬で治療される患者には、その自己免疫疾患による死亡の恐れと同程度の感染による死亡の恐れが有る。

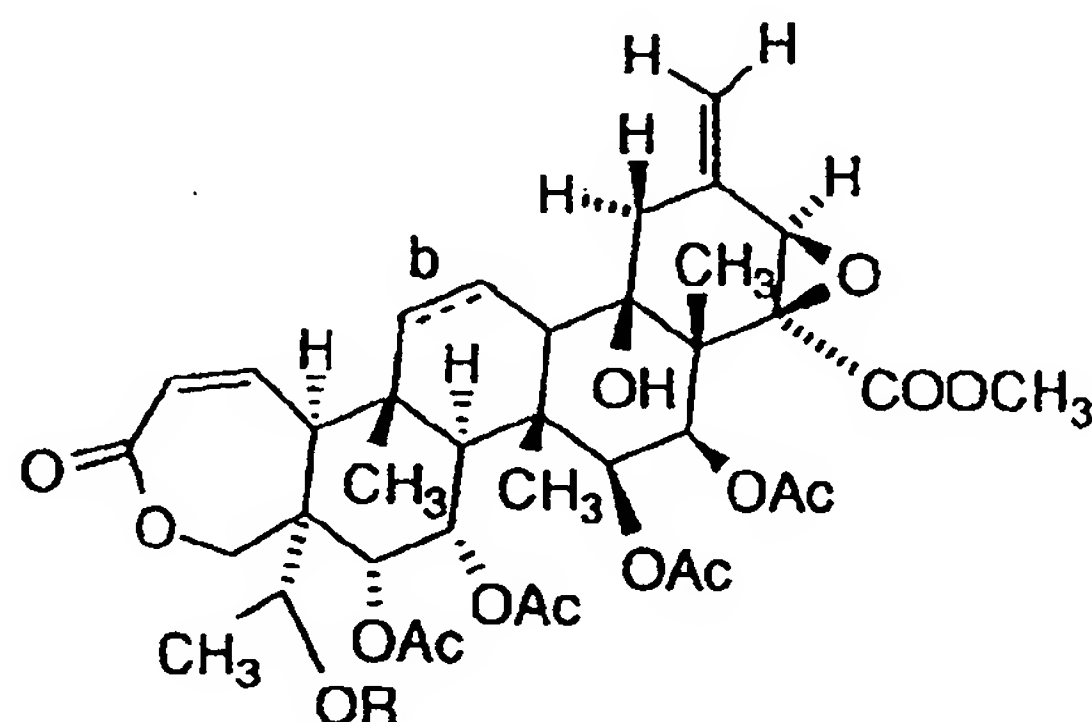
1983年に米国FDAによって認可されたシクロスポリンA（CsA）は現在、移植臓器への拒絶反応の予防に用いられる薬物として最も優れている。1993年にはFK-506（Prograf）が、肝臓移植における拒絶反応の予防用として米国FDAにより認可された。CsA及びFK-506は、身体の免疫系が大量に備蓄した天然の保護物質を動員して移植片の外来タンパク質を拒絶

するのを抑制することにより作用する。CsAは1994年、重篤な乾癬の治療用として米国FDAにより認可され、またアトピー性皮膚炎の治療用としてヨーロッパ各国の調整機関により認可されている。CsA及びFK

-506は移植片への拒絶反応の克服に有効ではあるが、腎毒性、神経毒性、及び胃腸の不快感を含めた幾つかの望ましくない副作用を有することが知られている。

当分野では、より僅かな副作用しか示さない、より新しく、より安全な薬物が常に求められている。

最近、*Spachea correa*由来の4種の活性成分が同定されたが、これらはT細胞のチミジン摂取を抑制し、ヒトを含めた動物において免疫抑制薬として有用である。



式1 (a) : bは単結合、RはOAcである。

式1 (b) : bは二重結合、RはOAcである。

式1 (c) : bは単結合、RはOHである。

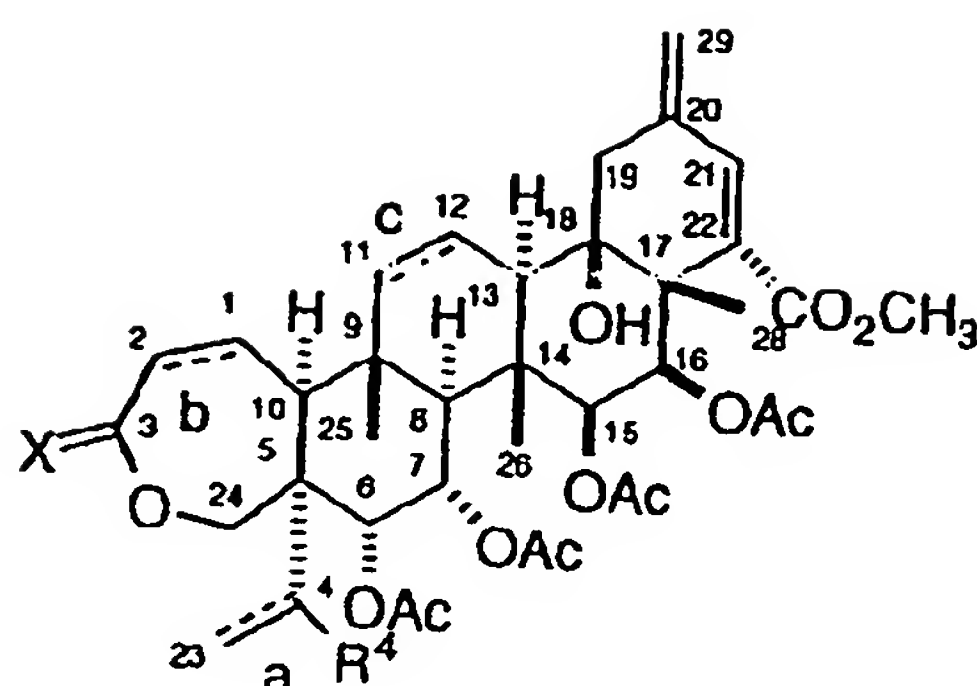
式1 (d) : bは二重結合、RはOHである。

上記4種の化合物は、ヒトを含めた動物において免疫抑制薬

として有用である。本発明は、上記のような相対的立体化学特性を具えた式1 (a) ~ 1 (d) の化合物から新たに開発した免疫抑制性化合物を提供する。

発明の概要

一般構造式 I



I

を有する一群のトリテルペン誘導体は免疫抑制薬として有用である。

本発明の化合物は免疫抑制薬として、自己免疫疾患の治療、並びに移植された外来臓器への拒絶反応及び／または関連する苦痛、疾患及び病気の予防に有用である。本発明の範囲内には、式 I の化合物及び医薬用キャリアを含有する医薬組成物、並びに式 I の化合物、第二の免疫抑制薬化合物及び医薬用キャリア

を含有する医薬組成物も含まれる。

発明の詳細な説明

A. 発明の範囲

本発明は、実施例において特定したものを非限定的に含めて式 I の化合物を提供し、この化合物は哺乳動物被検者において、臓器または組織移植に対する抵抗、骨髄移植がもたらす、対宿主性移植片反応に起因する疾患； 慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I 型糖尿病性ぶどう膜炎、若年発症性または初期 (recent-onset) 糖尿病、後ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、病原微生物によって誘発される感染性疾患、炎症性及び過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病関連ぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイヴズ眼病 (Graves' ophthalmopathy)

pathy)、フォーグトー小柳ー原田症候

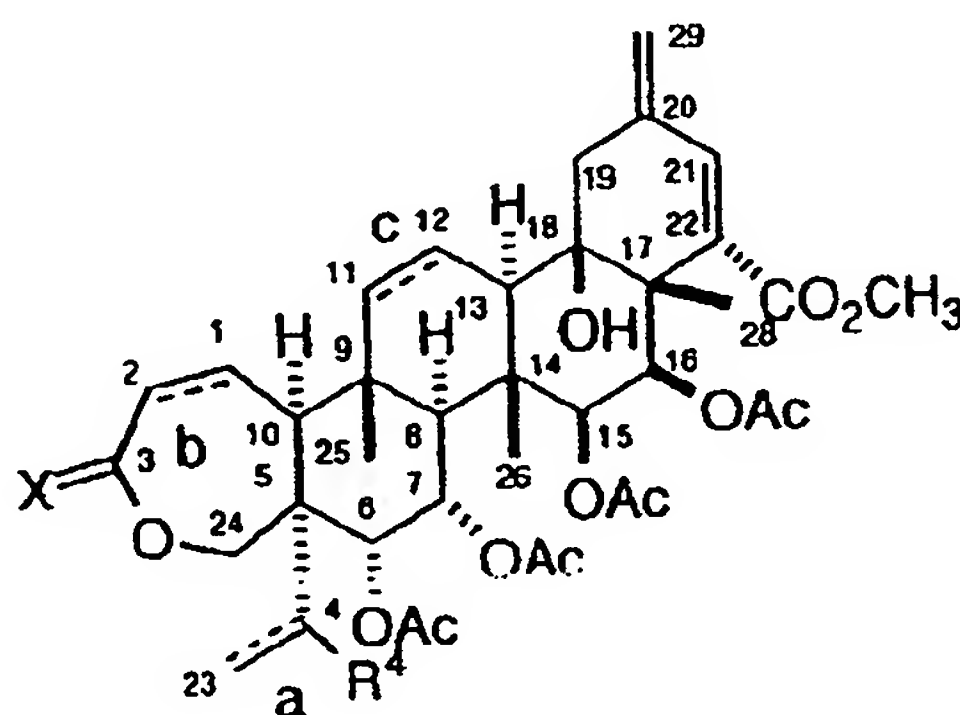
群、サルコイドーシス等； 花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、後発喘息及び気道過剰反応(hyper-responsiveness)、気管支炎、胃潰瘍、血管損傷(虚血性疾患及び血栓症により誘発されるもの)、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、腸病変で熱傷及びロイコトリエンB₄媒介疾患に関連するもの、腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性一尿毒性症候群、糖尿病腎障害、多発性筋炎、ギランーバレー症候群、メニエール病、播種性神経炎(polyneuritis)、多発性神経炎、単神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤血球系無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、出血性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球生成欠如、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑(leukoderma vulgaris)、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症(sensitivity)、皮膚T細胞性リンパ腫、動脈硬化症、ア

テローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、多発性結節性動脈炎、心筋症、強皮症、ウェジナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨及びセメント質の病変、糸球体腎炎、男性型脱毛症または老人性脱毛症(脱毛の予防もしくは毛芽形成(hair germination)の実現及び／または毛髪の発生及び成長の促進により治療)； 筋ジストロフィー； 膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存時、移植時、または虚血性疾患、例えば血栓症及び心筋梗塞罹患時に生起する臓器の虚血一再循環(reperfusion)損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線によって誘発される大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺一酸素または薬物、例えばパラコート及びブレオマイシンによって誘発される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体瘢痕化(vitr

eal scarring)、角膜のアルカリ損傷(bum)；皮膚炎性多形紅斑、線状IgA balloos皮膚炎及びセメント質皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、環境汚染によって誘発される疾患、老化、発癌現象(carcinogenesis)、癌の転移並びに高山病；ヒスタミンま

たはロイコトリエンC₄放出によって誘発される疾患；ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症によって誘発される壊死、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変、アルコール肝硬変、肝不全、劇症肝不全、後発肝不全、「慢性下急性(acute-on-chronic)」肝不全の治療及び予防、化学療法の効果促進、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染及び炎症の予防または治療、並びに免疫低下(immunodepression)、またはAIDS、癌、老年痴呆、外傷、慢性細菌感染及び或る種の中樞神経系障害を含めた、免疫低下を伴う障害の治療に有用である。

本発明は特に、一般構造式I



I

[式中

XはO、S、NH、またはH及びR¹であり、

aは単結合であるか、またはR⁴が存在しない場合二重結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

n は1～4であり、

m は1～4であり、

r は0または1であり、

s は0または1であり、

R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim$

C_6 アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2 H、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、 $NR^1 R^2$ 、 $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2 H、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、 $NR^1 R^2$ 及び $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によっては Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2 H、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、 $NR^1 R^2$ 及び $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と

定義され、

R^3 は

- a) 先に定義したとおりの $-C_1 \sim C_6$ アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁~C₆アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、C

HO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁~C₆アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの $-$ アリール、または

e) 先に定義したとおりの $-$ ヘテロアリール

であり、

R^4 は

- a) 存在せず、aが二重結合であるか、または
- b) $-H$ 、
- c) $-OH$ 、
- d) $=O$ 、
- e) $-O[(C=O)O_r]$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（式中アルキルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される）、
- f) $-O[(C=O)O_r]$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（式中アルケニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルケニルと同様に定

義される)、

g) $-O[(C=O)O_r]$, $C_2 \sim C_6$ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキニルと同様に定義される)、

h) $-O[(C=O)O_r]$, $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

i) $-O[(C=O)O_r]$, アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) $-O[(C=O)O_r]$, ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

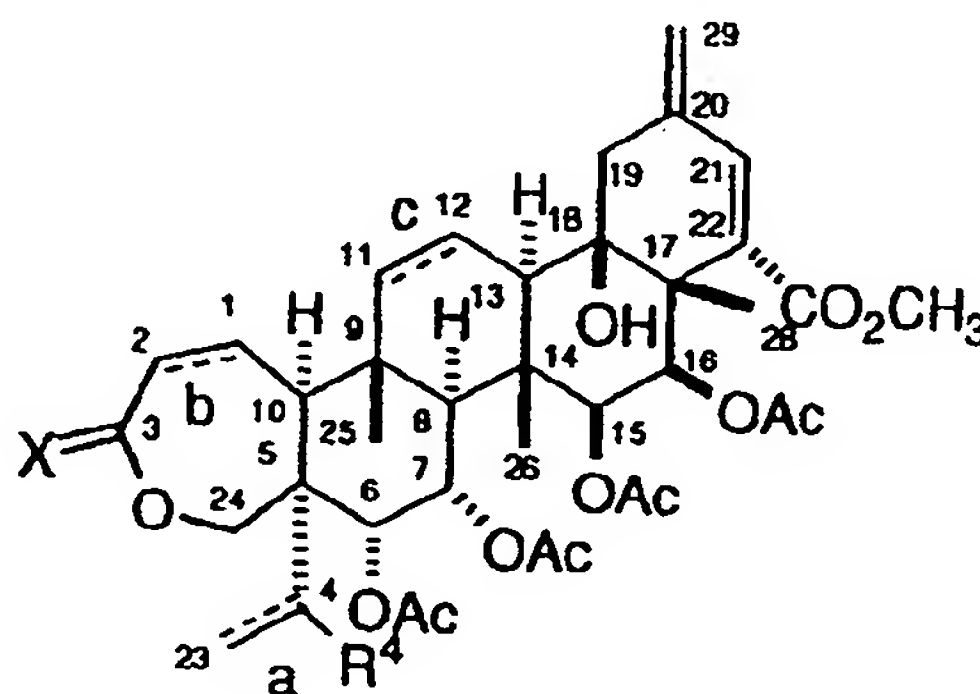
m) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、

n) $-OSO_2R^3$ 、もしくは

o) $-NR^1R^2$

である] の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物を提供する。

本発明の一具体例に、式 I



I

[式中

XはO、SまたはNHであり、

a は単結合であり、

b 及び c は独立に単結合または二重結合であり、

n は 1 ～ 4 であり、

m は 1 ～ 4 であり、

r は 0 または 1 であり、

s は 0 または 1 であり、

R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒド

ロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 ONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 ONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており、その際いずれか 2 個の隣接する置換基が一緒になって、1 個または 2 個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である 5 員、6 員または 7 員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S 及び N のの中から選択された 1 個または 2 個のヘテロ原子で置換され、場合によっては Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 ONR^1R^2 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ ア

ルキルの中から選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基でも置換されており、その際いずれか 2 個の隣接する置換基が一緒になって、1 個または 2 個の酸素原

子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、
 またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る
 5員または6員環と定義され、

R^3 は

- a) 先に定義したとおりの $-C_1 \sim C_6$ アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シア
 ノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、
 CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁~C₆アルキル
 、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの
 中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルケ
 ニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シア
 ノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、
 CO₂C₁~C₆

アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁~C₆アルキル、先に定義し
 たとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択さ
 れた1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの $-$ アリール、または

e) 先に定義したとおりの $-$ ヘテロアリール

であり、

R^4 は

- a) 存在せず、aが二重結合であるか、または
- b) $-H$ 、
- c) $-OH$ 、
- d) $=O$ 、
- e) $-O[(C=O)O_r]$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（式中アルキルは先に定義した
 $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される）、
- f) $-O[(C=O)O_r]$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（式中アルケニルは先に定義

した $C_1 \sim C_6$ アルケニルと同様に定義される)、

g) $-O[(C=O)O_r]_s C_2 \sim C_6$ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキニルと同様に定義される)、

h) $-O[(C=O)O_r]_s C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

i) $-O[(C=O)O_r]_s$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) $-O[(C=O)O_r]_s$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

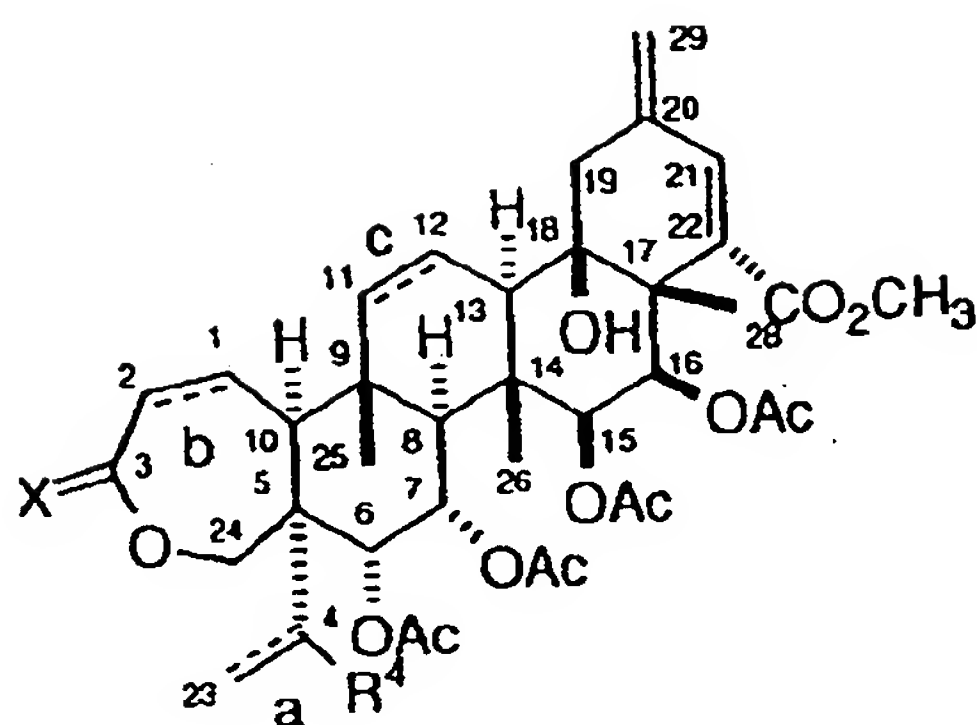
m) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、

n) $-OSO_2R^3$ 、もしくは

o) $-NR^1R^2$

である) の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物が有る。

本発明の上記具体例には、例えば式 I



I

〔式中

XはOであり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒド

ロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 、 $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CH

O、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁~C₆アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、C₁~C₆アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁~C₆ア

ルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R³は

- a) 先に定義したとおりの-C₁~C₆アルキル、
- b) 先に定義したとおりの-アリール、または
- c) 先に定義したとおりの-ヘテロアリール

であり、

R⁴は

- a) -O[(C=O)O]_r, C₁~C₁₀アルキル(式中アルキルは先に定義したC₁~C₆アルキルと同様に定義される)、
- b) -O[(C=O)O]_r, C₃~C₇シクロアルキル、
- c) -O[(C=O)O]_r, アリール(式中アリールは先に定義したとおりである)、
- d) -O[(C=O)O]_r, ヘテロアリール(式中ヘテロア

リールは先に定義したとおりである)、

e) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

f) $-O(CH_2)_nO(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

g) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、または

h) $-OSO_2R^3$

である] の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物が含まれる。

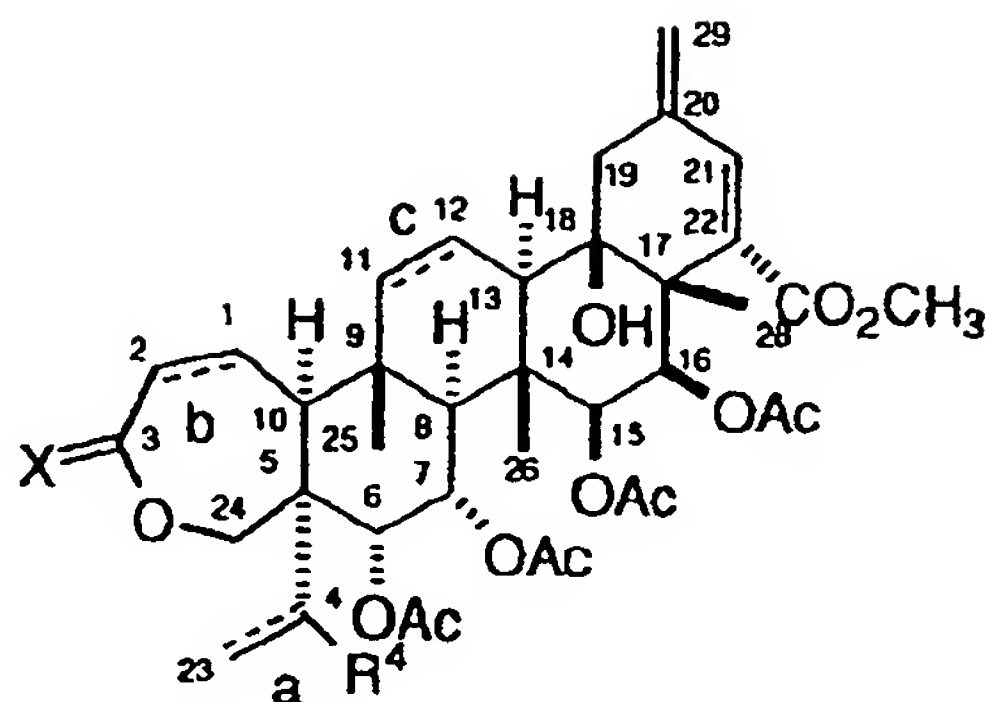
上記化合物の好ましい一例として、上述のような構造式 I の化合物で R^4 が
a) $-O[(C=O)O_r]$ s アリール (式中アリールは、置換されていないかまたは Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており、その際いずれか 2 個の隣接する置換基が一緒になって、1 個または 2 個の酸

素原子を有し、その他の原子は炭素である 5 員、6 員または 7 員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義される)、または

b) $-O[(C=O)O_r]$ s ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは、O、S 及び Nの中から選択された 1 個または 2 個のヘテロ原子で置換され、場合によっては Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $COC_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1R^2$ 、 NR^1R^2 及び $NR^1COC_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基でも置換されており、その際いずれか 2 個の隣接する置換基が一緒になって、1 個または 2 個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である 5 員、6 員または 7 員縮合環を構成し得、またはいずれか 2 個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る 5 員または 6 員環と定義される)

である化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物が挙げられる。

本発明の別の具体例に、構造式 I



I

[式中

XはH及び R^1 であり、

aは単結合であり、

b及びcは独立に単結合または二重結合であり、

nは1～4であり、

mは1～4であり、

rは0または1であり、

sは0または1であり、

R^1 及び R^2 は独立に

a) H、または

b) 置換されていないかもしくはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ビニル、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒド

ロキシ、CHO、CO₂H、CO $C_1 \sim C_6$ アルキル、CO₂ $C_1 \sim C_6$ アルキル、CON $R^1 R^2$ 、NR $R^1 R^2$ 、NR $COC_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CH

O、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R² 及びNR¹COC₁～C₆アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R² 及びNR¹COC₁～C₆ア

ルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R³ は

- a) 先に定義したとおりの-C₁～C₆アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された-C₁～C₆アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆

アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択さ

れた1個、2個または3個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの $-$ アリール、または

e) 先に定義したとおりの $-$ ヘテロアリール

であり、

R^4 は

a) 存在せず、aが二重結合であるか、または

b) $-H$ 、

c) $-OH$ 、

d) $=O$ 、

e) $-O[(C=O)O_r]_s C_1 \sim C_{10}$ アルキル (式中アルキルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキルと同様に定義される)、

f) $-O[(C=O)O_r]_s C_2 \sim C_{10}$ アルケニル (式中アルケニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルケニルと同様に定義される)、

g) $-O[(C=O)O_r]_s C_2 \sim C_6$ アルキニル (式中アルキニルは先に定義した $C_1 \sim C_6$ アルキニルと同様に定義される)、

h) $-O[(C=O)O_r]_s C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

i) $-O[(C=O)O_r]_s$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

j) $-O[(C=O)O_r]_s$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

k) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

l) $-O(CH_2)_n O(CH_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

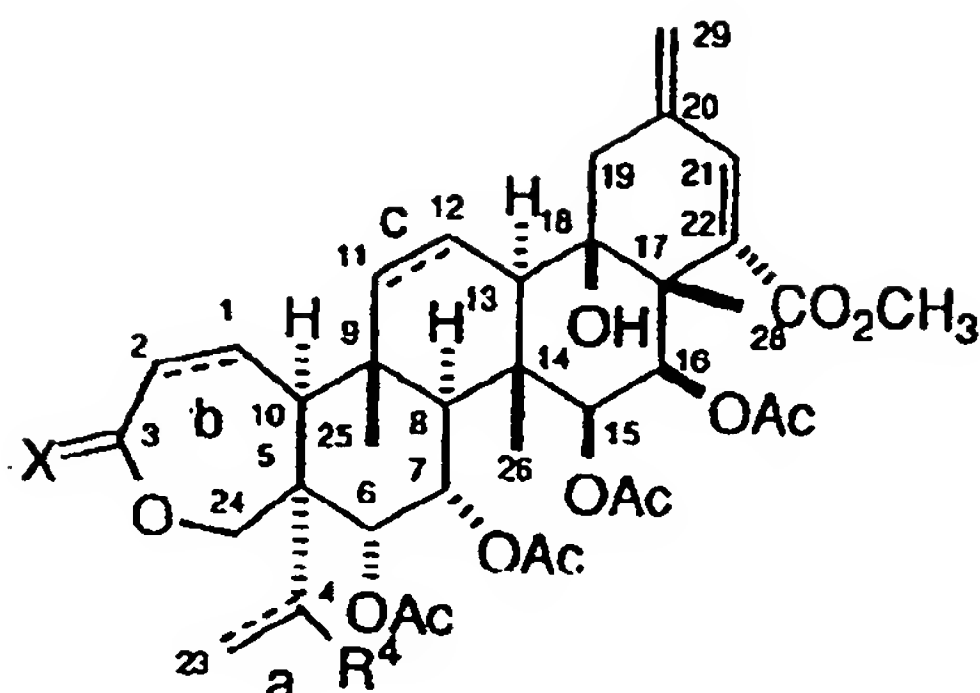
m) $-OC(=O)NR^1R^2$ 、

n) $-OSO_2R^3$ 、もしくは

o) $-NR^1R^2$

である) の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物が有

上記具体例には、例えば構造式Ⅰ



I

ロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁~C₆アルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたC₁~C₆アルキル

であり、前記アリールは、置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁～C₆アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得るフェニルまたはナフチルと定義され、前記ヘテロアリールは、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁～C₆ア

ルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環と定義され、

R³は

- a) 先に定義したとおりのC₁～C₆アルキル、
- b) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²、NR¹COC₁～C₆アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたC₁～C₆アルケニル、
- c) 置換されていないかまたはBr、Cl、F、I、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁～C₆アルキル、CO₂C₁～C₆

アルキル、 CONR^1R^2 、 NR^1R^2 、 $\text{NR}^1\text{COC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、先に定義したとおりのアリール、及び先に定義したとおりのヘテロアリールの中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキニル、

d) 先に定義したとおりの $-\text{アリール}$ 、または

e) 先に定義したとおりの $-\text{ヘテロアリール}$

であり、

R^4 は

a) $-\text{OH}$ 、

b) $-\text{O}[(\text{C}=\text{O})\text{O}_r]_s\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル (式中アルキルは先に定義した $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルと同様に定義される)、

c) $-\text{O}[(\text{C}=\text{O})\text{O}_r]_s\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

d) $-\text{O}[(\text{C}=\text{O})\text{O}_r]_s$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

e) $-\text{O}[(\text{C}=\text{O})\text{O}_r]_s$ ヘテロアリール (式中ヘテロアリールは先に定義したとおりである)、

f) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m$ ヘテロアリール (式中ヘテ

ロアリールは先に定義したとおりである)、

g) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m$ アリール (式中アリールは先に定義したとおりである)、

h) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、または

i) $-\text{OSO}_2\text{R}^3$

である)の化合物またはその医薬に許容可能な塩、結晶形態もしくは水和物が含まれる。

本発明の化合物は、例えば

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル[6 α , 7 α , 15 β , 16 β]D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー1, 20(29), 21-トリエン-3-オン、

4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29), 21-トリエン-3-オン、
4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-1

8-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29), 21-トリエン、

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20(29)-エン-3-オン、

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20(29), 21-ジエン-3-オン、

4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20(29), 21-ジエン-3-オン、

6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-4, 18-ジヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20(29)-エン-3-オン、及び

4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo

—A—ホモ—27, 30—ジノル—24—オキサオレアナ—20(29)—エン
—3—オン

の中から選択された化合物である。

本発明の化合物は不斉中心を有し、本発明はあらゆる光学異性体とその混合物を包含する。

加えて、炭素—炭素二重結合を有する化合物はZ及びE形態で生成し得、本発明の化合物の異性体形態は総て本発明に含まれる。

本明細書中に用いた「アルキル」という語は、示した数の炭素原子を直鎖状、分枝鎖状または環状配置で有するアルキル基

を包含する。「アルキル」の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-及びt-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルホルニル等が含まれる。「アルコキシ」という語は、示した数の炭素原子が酸素橋を介して結合したアルキル基、即ちメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びペントキシなどを意味する。

「アルケニル」という語は、特定数の炭素原子を直鎖状、分枝鎖状または環状配置で有する炭化水素鎖であって、鎖上の任意の部位に生じ得る不飽和を少なくとも一つ有する炭化水素鎖、即ちエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ジメチルペンテニル等を包含し、かつ該当する場合はE及びZ形態も包含するものとする。本明細書中に用いたい「ハロゲン」という語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

「アリアル」という語は、場合によってはいずれか適当な炭素原子において、Br、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、CO₂H、COC₁~C₆アルキル、CO₂C₁~C₆アルキル、CONR¹R²、NR¹R²及びNR¹COC₁~C₆アルキルの

中から選択された1個、2個または3個の置換基で置換されたフェニルまたはナフチル環と定義される。アリアルは、1個または2個の酸素原子を有し、その他

の環原子は炭素である5員、6員または7員縮合環でも置換され得、前記5員、6員または7員縮合環はジオキサニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル及びジオキサニルの中から選択される。

本明細書中に用いた「ヘテロアリール」という語は、O、S及びNの中から選択された1個または2個のヘテロ原子で置換され、場合によってはBr、Cl、F、I、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、CHO、 CO_2H 、 $CO C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CONR^1 R^2$ 、 $NR^1 R^2$ 及び $NR^1 CO C_1 \sim C_6$ アルキルの中から選択された1個、2個または3個の置換基でも置換されており、その際いずれか2個の隣接する置換基が一緒になって、1個または2個の酸素原子を有し、その他の原子は炭素である5員、6員または7員縮合環を構成し得、またはいずれか2個の隣接する置換基が一緒になってベンゾ縮合環を構成し得る5員または6員環を包含するものとする。この定義の範囲内に有るヘテロアリール基には、場合によっては先に定義したように置換されたア

クリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル及びピロリルが非限定的に含まれる。

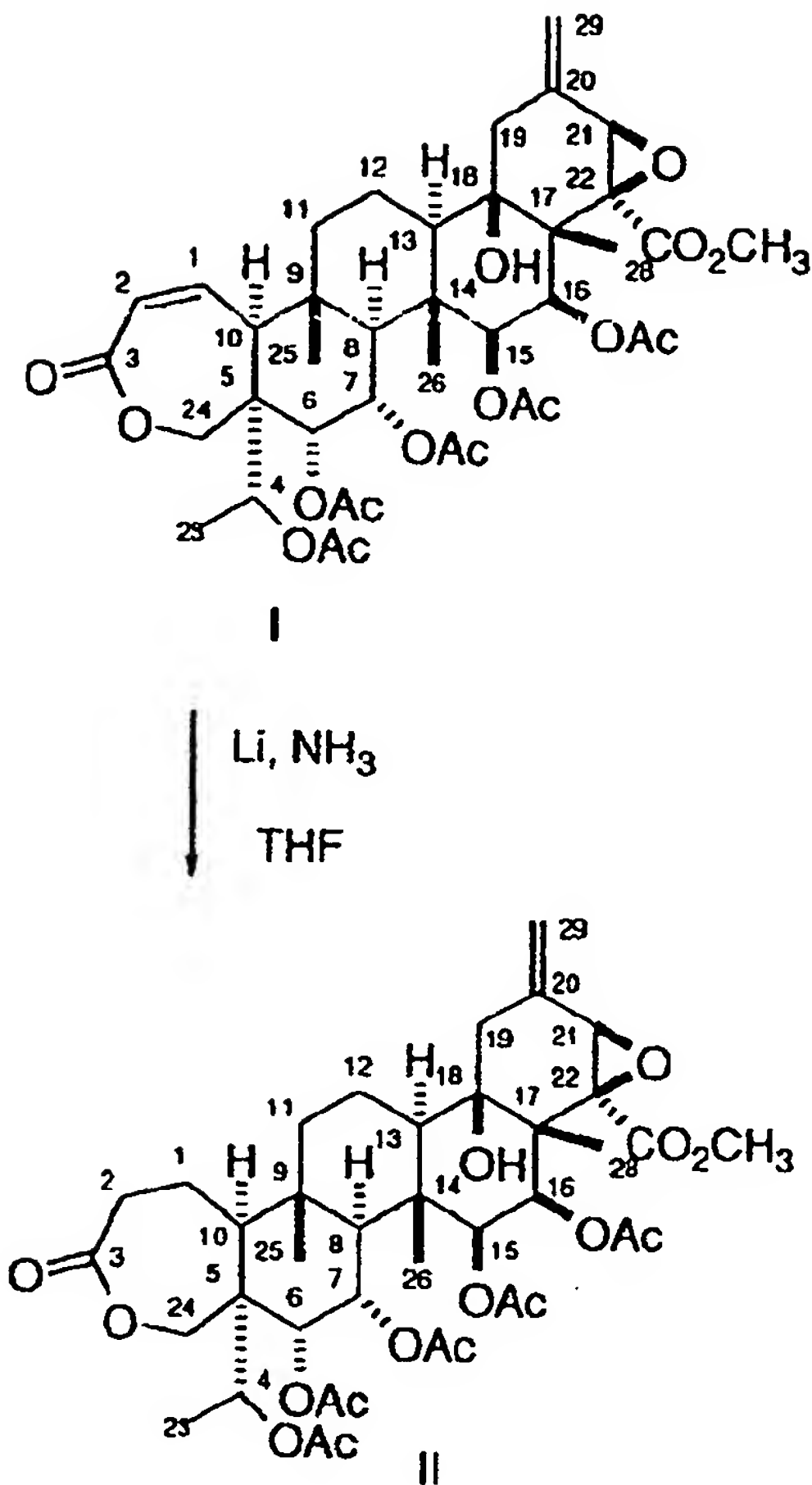
式Iの化合物において、ヘテロアリール基は場合によっては先に挙げた置換基で、いずれか適当な炭素原子または窒素原子（存在する場合）において置換され得るが、窒素に対して直接置換された或る種の置換基を有する化合物は比較的不安定で、好ましくない場合がある。ヘテロアリールを、ジオキサニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル及びジオキサニルの中から選択された、1個または2個の酸素原子を有し、その他の環原子は炭素である第二の5員、6員または7員環と縮合させることも可能である。

医薬に許容可能な塩には金属塩（無機塩）と有機塩との両方が含まれ、それらのリストは“Remington's Pharmaceutical Sciences,” 17th Edition, p. 1418, 1985に掲載され

ている。物理的及び化学的安定性、流動性、吸湿性並びに溶解性に

基づいて適当な塩形態を選択することは、当業者には良く知られている。当業者には理解されようが、医薬に許容可能な塩には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩及び硝酸塩などの無機酸塩や、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、琥珀酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩もしくはパモ酸塩、サリチル酸塩及びステアリン酸塩などの有機酸塩が非限定的に含まれる。同様に、医薬に許容可能なカチオンにはナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムが非限定的に含まれる（アンモニウム塩は特に第二級アミンとの塩）。先に示した理由から好ましい本発明の塩には、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びアンモニウム塩が含まれる。式Iの化合物の結晶形態、水和物及び溶媒和物も本発明の範囲内に含まれる。

反応図式A

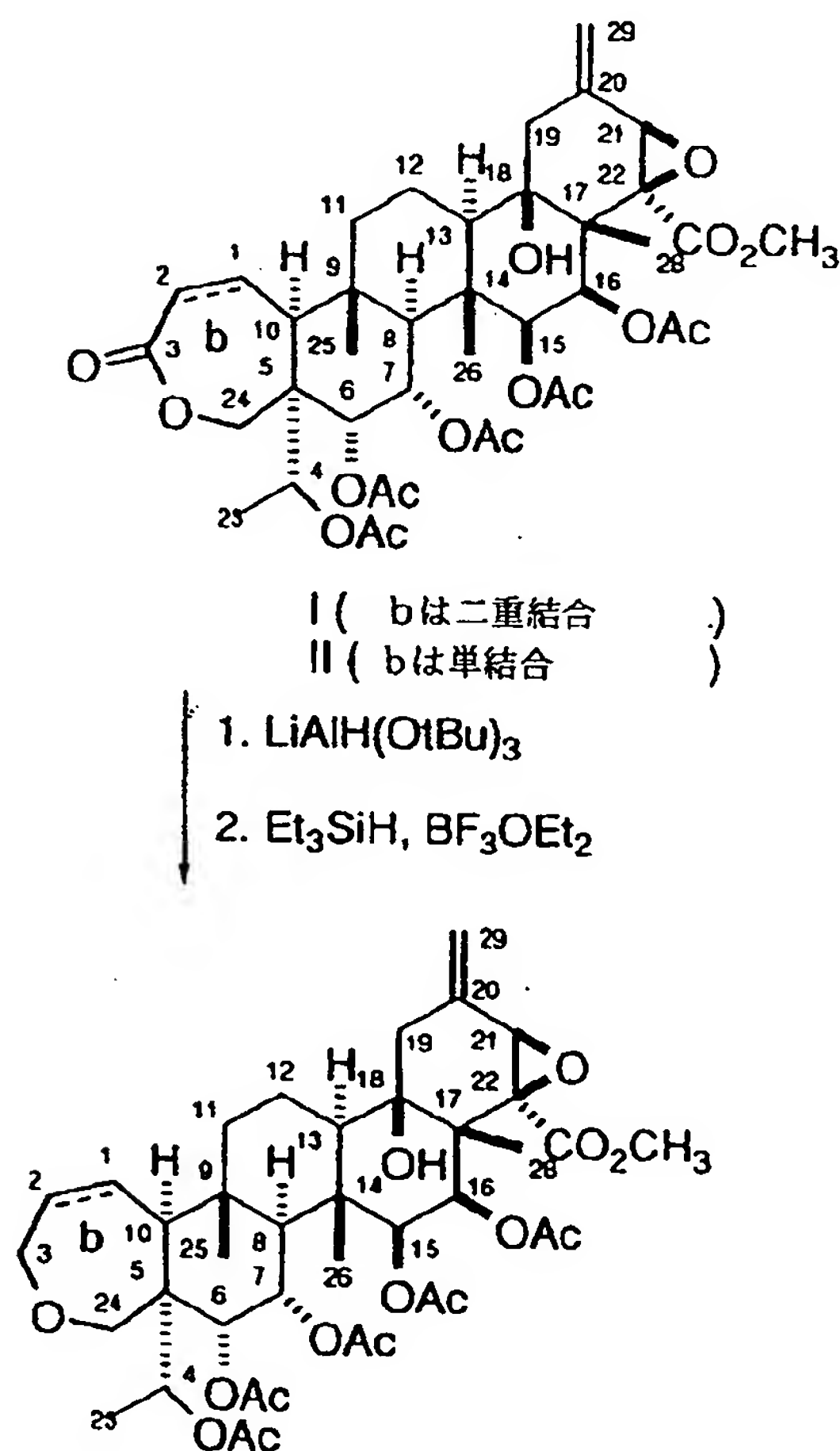


図式Aから知見されるように、*Spachea correa*から単離した化合物I即ち4, 5, 6, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル[6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β]D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29)

ージエン-3-オンをリチウム金属を添加した液体アンモニアに加えると、C1位のオレフィン基が還元されて飽和ラクトンが生成する。C1位オレフィン基及び/またはC20(29)位オレフィンの還元には、当業者に知られた代替方法を用いることも可能である。化合物のIの単離は、本明細書に参考として含まれる1995年6月7日付米国特許出願第08/476, 806号に開示されている。上記のようにして得られたラクトンは、反応図式Bに示した操作によってオキセピン類似体に変換し得る。

*Spachea correa*から単離した4, 5, 6, 15, 16-ペンタキスアセトキシ-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 11, 20 (29)-トリエン-3-オンを出発物質として用い、ここに述べた操作を踏襲して11, 12-二重結合を有する式Iの化合物を製造し得ることも指摘されるべきである。しかし、いずれかの二重結合において選択的に生起させることのできない反応、例えばオゾン分解が起こる場合がある。

反応図式B

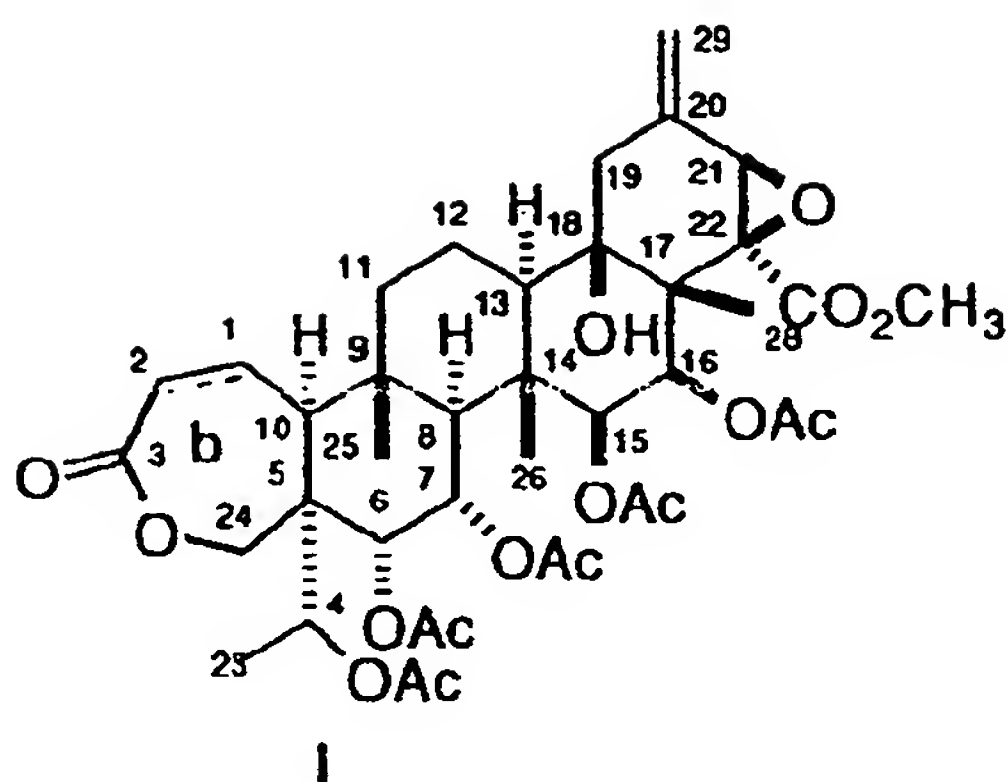


図式Bから知見されるように、*Spachea correa*から単離した化合物I [4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15

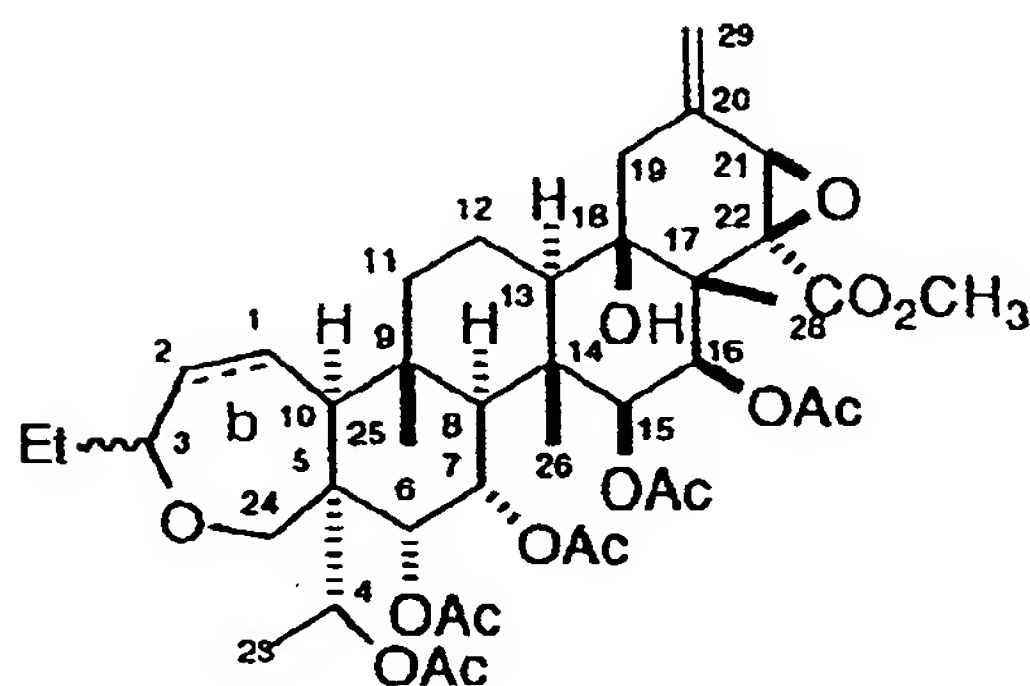
β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27,

30-ジノル-24-オキサオレアナー1, 20(29)-ジェン-3-オン]
はそのオキセピン類似体に二段階で変換可能である。化合物Iの単離は、本明細書に参考として含まれる1995年6月7日付米国特許出願第08/476, 806号に開示されている。まず、ラクトンIを還元してラクトールとする。この還元は水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)及び水素化ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム(Red-Al)を含めた様々な還元剤を用いて実施し得る。還元剤として水素化リチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウムを、低温、好ましくは0℃においてジクロロメタンなどの不活性溶媒中で用いることがより適当である。次に、精製したラタール中間体をトリエチルシラン、及び三フッ化ホウ素などのルイス酸のジエチルエーテル化物(die thyl etherate)と反応させ、それによってIのエーテル(オキセピン)類似体を得る。

反応図式C



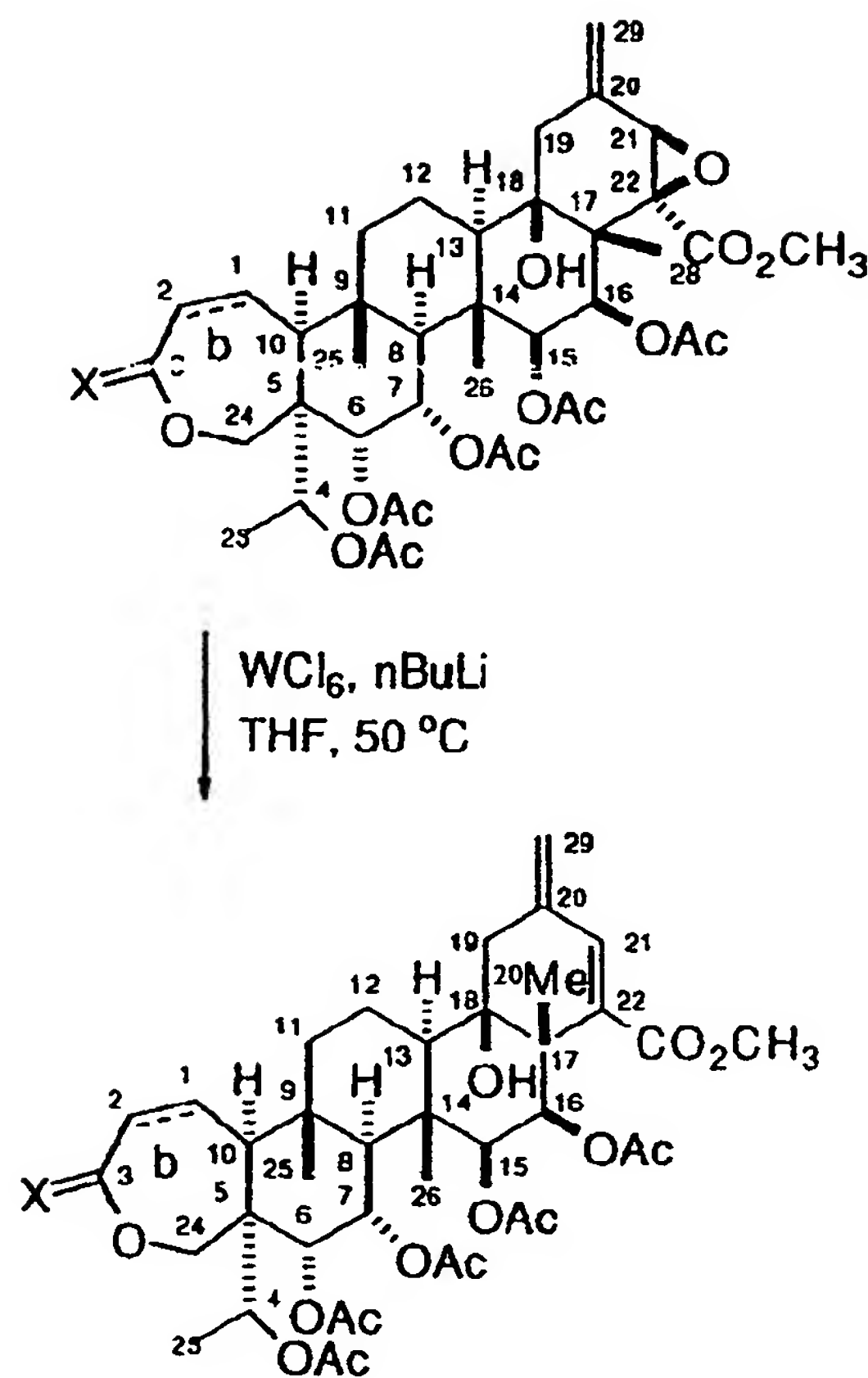
1. $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{Bu})_3$
2. Et_3Al



図式Bの一変形では、C3において置換されたエーテル（オキセピン）誘導体も製造し得る。即ち、反応図式Cに示したように、最初にラクトンIを反応図式Bに示したのと同様に還元してラクトールとする。次に、精製したラクトール中間体を、図式C中に例示したトリエチルアルミニウム（ Et_3Al ）な

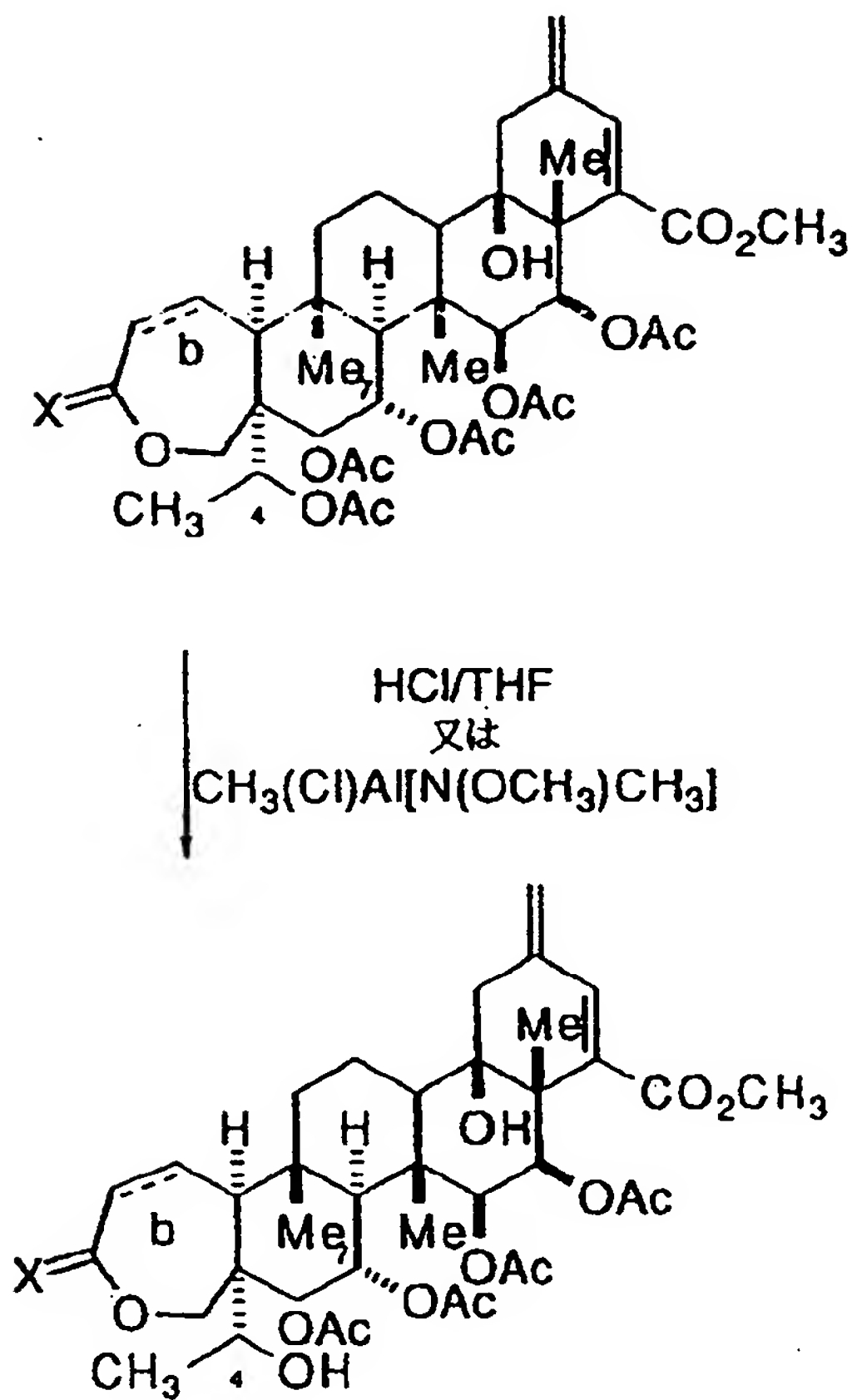
どのトリアルキルアルミニウム試薬と反応させてエチル誘導体を得る。アリルトリメチルシラン、及び三フッ化ホウ素などのルイス酸のジエチルエーテル化物を用いることによってアリル誘導体を製造し得る。

反応図式D



ラクトンまたはエーテル誘導体のC21-C22エポキシドは、Sharpless等(J. Am. Chem. Soc. 94, pp. 6538-6540, 1972)が開発した操作によりテトラヒドロフラン(THF)中でWCl₆/BuLi複合体(1:2)を用いることによってオレフィンに変換可能である。この変換は、反応図式に示したいずれかの反応の前または後に行ない得る。

反応図式E

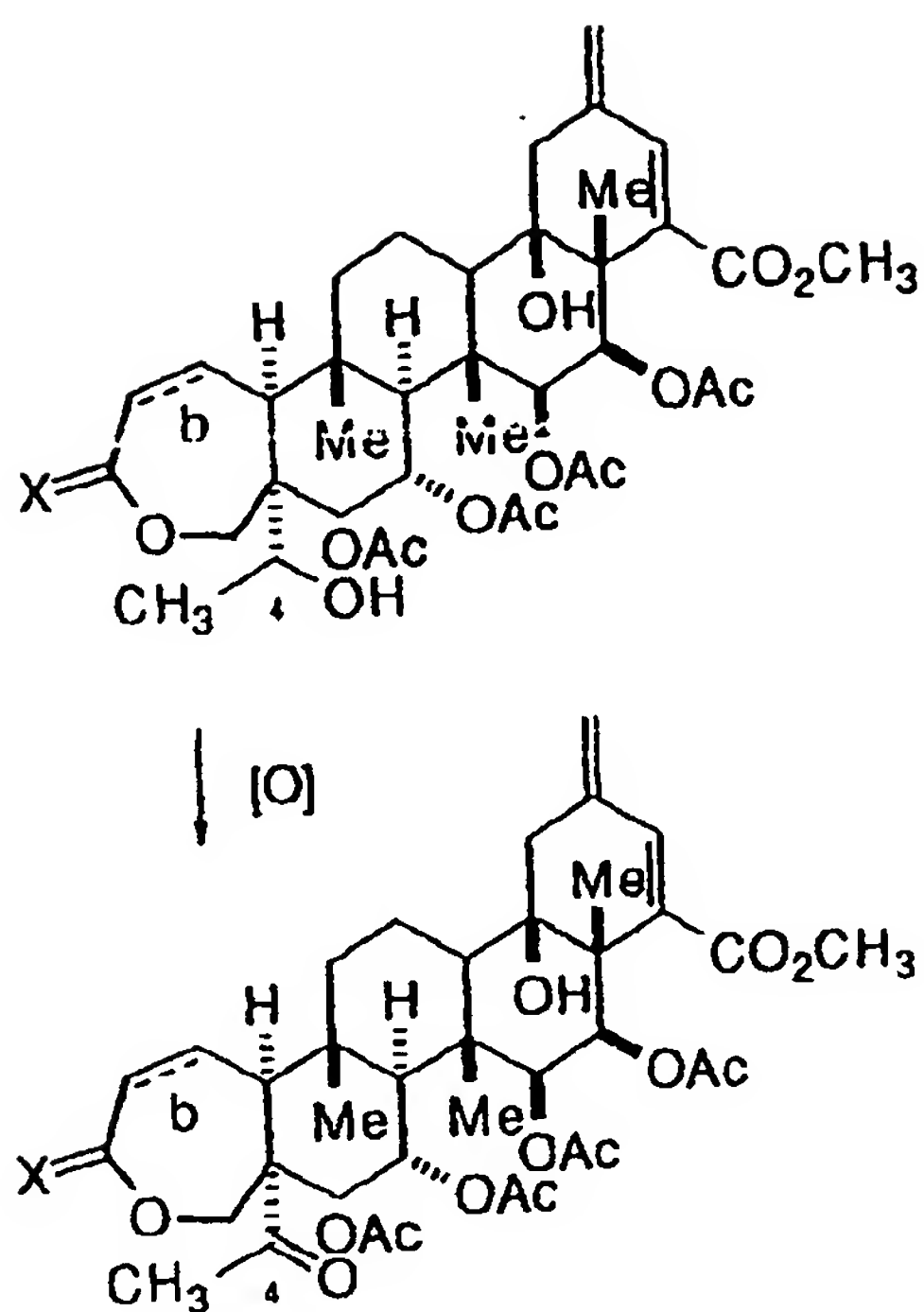


ラクトンまたはエーテル誘導体は、THF中でHClの水溶液（好ましくは濃度2～3M）と反応させることにより、C4位において選択的に脱アセチル化して対応するアルコールとすることができる。前記アルコールは、IをTHF、トルエンまたは塩化メチレンなどの不活性溶媒中で $\text{CH}_3(\text{Cl})\text{Al}[\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3]$ （Weinreb試薬）と反応させ

ることによっても製造可能である。

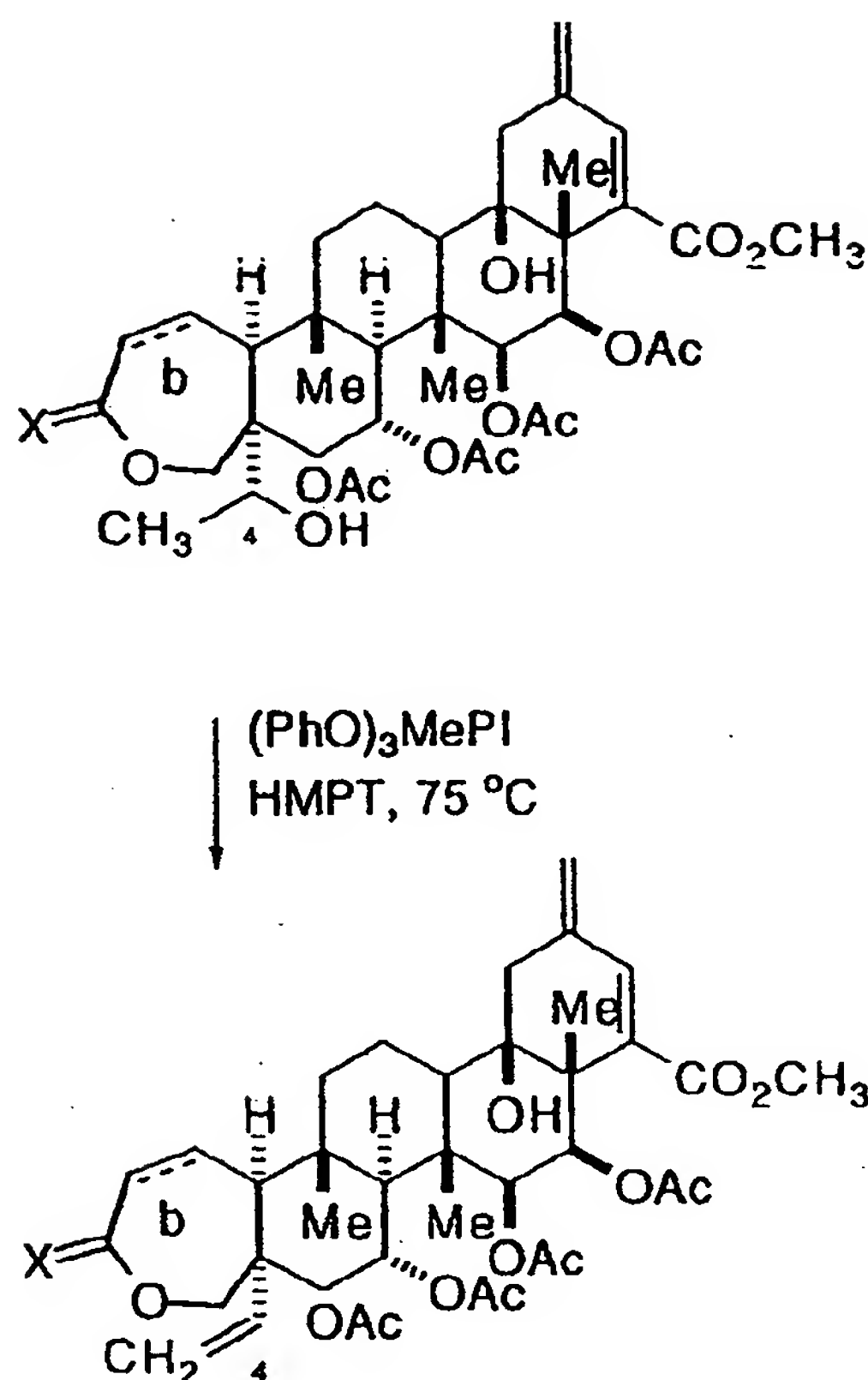
上記反応がもたらす生成物がエポキシドを有する場合、そのエポキシドは反応図式Dに示した方法によって除去し得る。

反応図式F



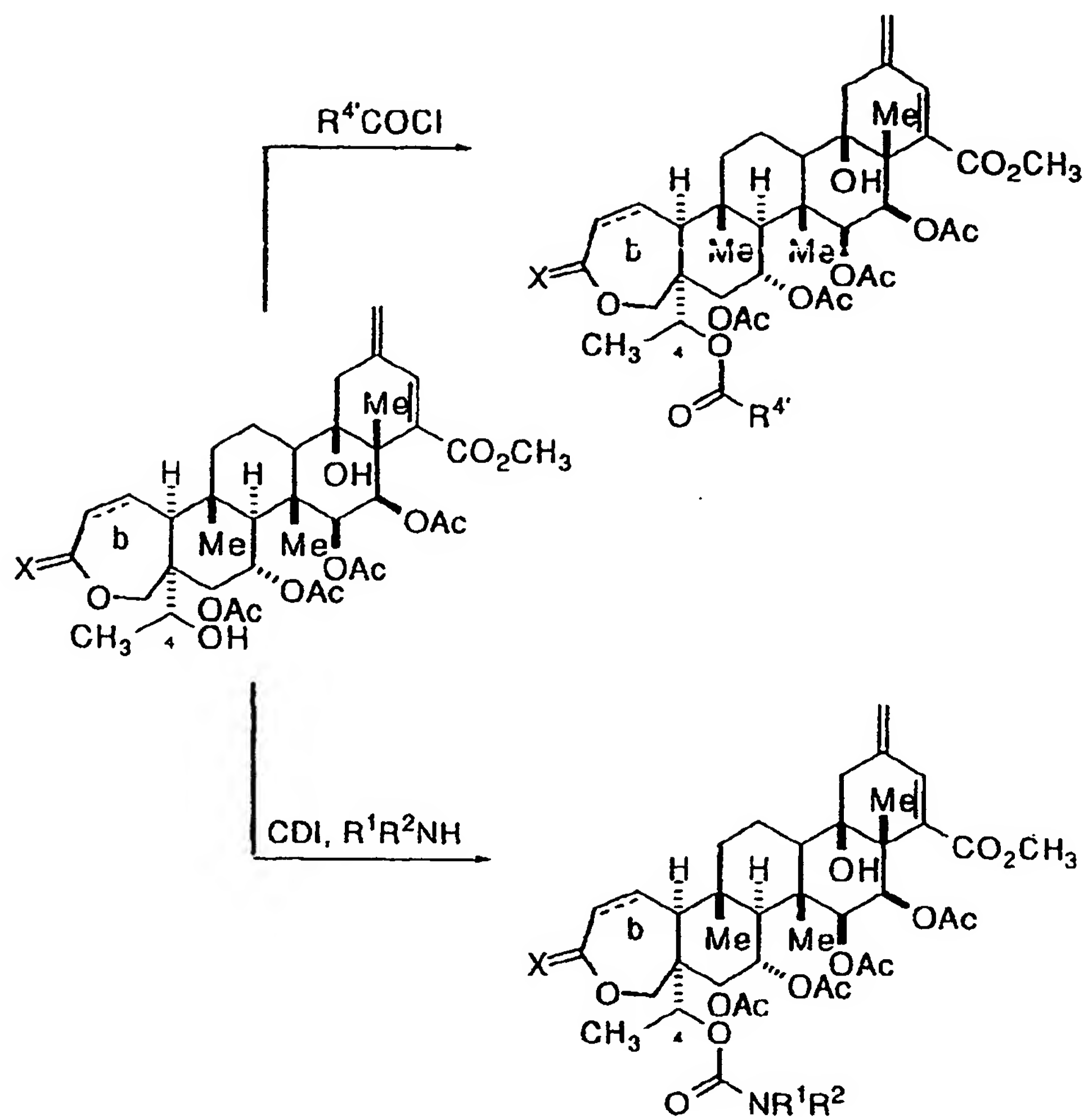
C 4 位のヒドロキシ基を様々な酸化剤で酸化することにより、対応するケトンを得ることができる。この変換は、J o n e s 試薬（H₂ O 中のクロム酸及び硫酸）、クロロクロム酸ピリジニウム、及びDMS Oを加えた塩化オキサリルのいずれを用いても行なえる。

反応図式 G

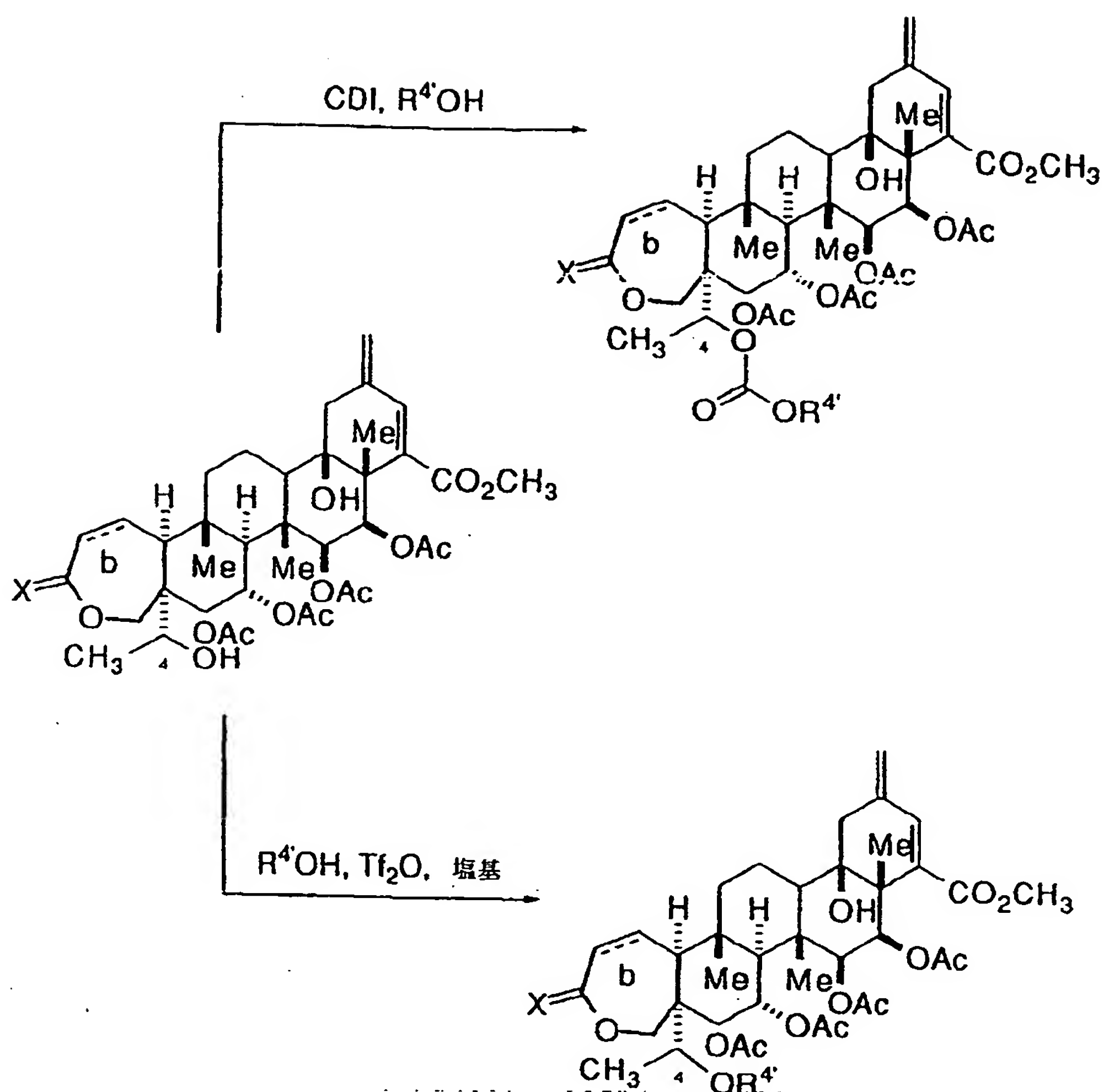


C4ヒドロキシ基を脱水してオレフィンを得ることも可能である。この変換は、示したアルコールを75℃においてヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPT）中でトリスーフェノキシメチルホスホニウムヨウ化物と反応させることによつて行なう。

反応図式H



反応図式H (続き)



反応図式Hに示したように、予め生成させたカルボン酸塩化物をピリジンなどの塩基性溶媒中でC 4アルコール誘導体（反応図式E）と反応させるとC 4エステルが生成し得る。 R^4' は先に定義した R^4 の一部であると理解されるべきであり、例

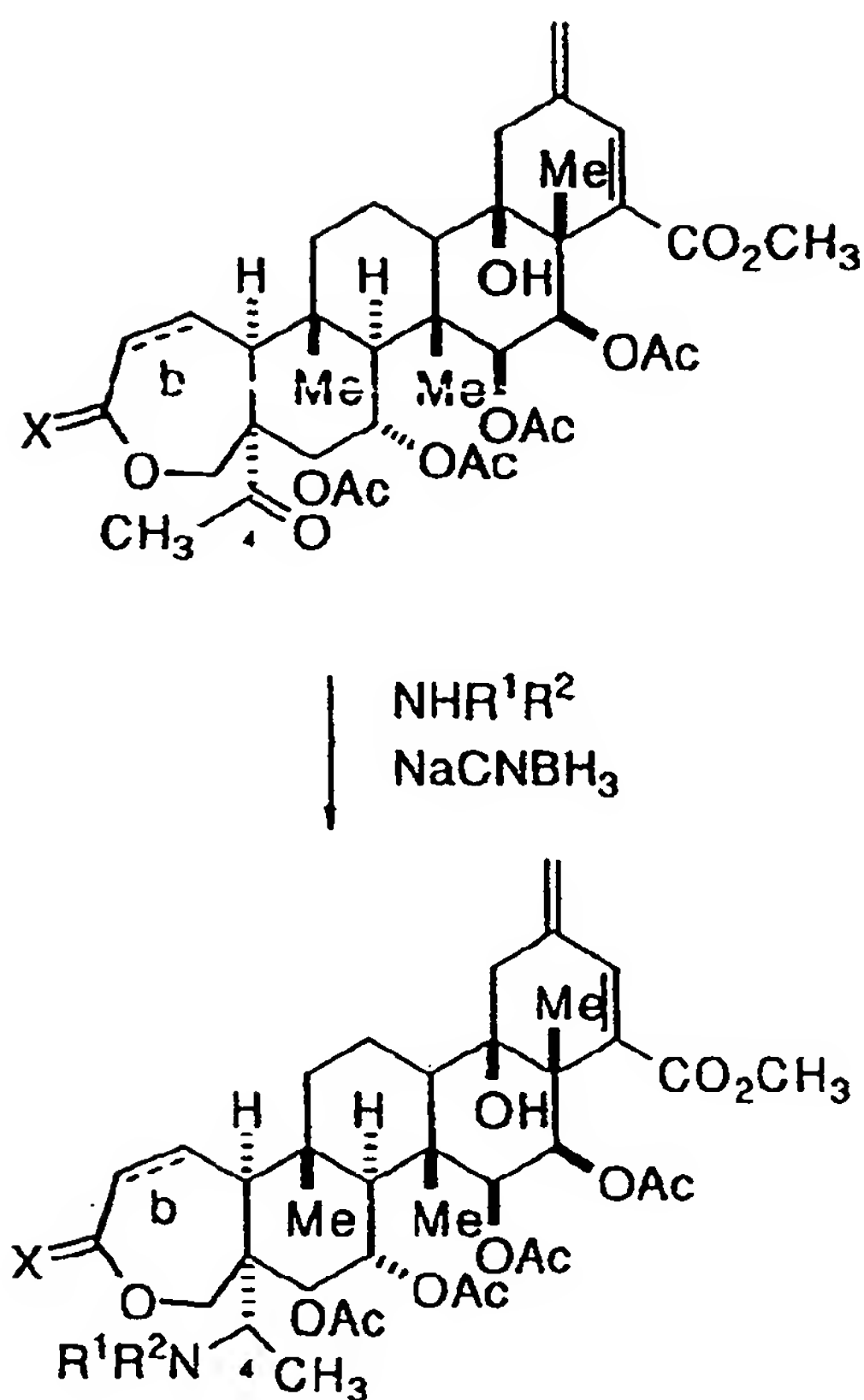
えば、 R^4 は図式中に $OC(=O)OR^4'$ として示した炭酸アルキルであり得、その際 R^4' はアルキル置換基である。上記酸塩化物は、市販品を購入しない場合はカルボン酸を塩化オキサリルや塩化チオニルといった試薬に加えて攪拌することにより製造する。エステルの製造は、酸塩化物及びC 4アルコールをHMPAなどの非プロトン性溶媒中でシアン化銀（AgCN）と反応させることによっても可能である。塩化スルホニルとの反応を生起させれば、C 4スルホネート誘導体が同様に生成する。

まずC 4アルコール誘導体をカルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させてイミダゾールカルボニル中間体を得、次にこの中間体をアルコールまたはアミン($R^1 R^2 NH$)と反応させて対応するカーボネートまたはカルバメート誘導体を得ることにより、C 4カーボネート及びカルバメート誘導体を製造する。

C 4エーテル誘導体を製造することも可能である。この製造のための最良の操作では、低温、好ましくは $-78^{\circ}C$ においてジクロロメタン中でアルコールをトリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf_2O ; トリフル酸無水物)と反応させ、それ

によってトリフレートを予め製造する。得られた溶液にトリテルペンアルコールを添加し、反応混合物を室温に加温し、反応が完了するまで攪拌を継続する。エーテルの製造は、トリテルペンC 4アルコールと、適当なアルキルハロゲン化物と、過剰量の酸化銀(Ag_2O)とをTHFなどの非プロトン性不活性溶媒に加えた混合物を加熱することによっても可能である。

反応図式 I



シアノホウ水素化ナトリウムなどの還元剤を添加した様々な溶媒中でのアミン NHR^1R^2 との反応により、反応図式Fに示したC4ケトンからC4アミンを製造し得る。

用途

本発明は、実施例において特定したものを非限定的に含めて式Iの化合物を提供し、この化合物は哺乳動物被検者において、免疫媒介疾患、即ち外来移植片を含めた心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、肺、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、十二指腸、小腸、ランゲルハンス島細胞 (pancreatic-islet-cell) 等の臓器や組織の移植に対する抵抗； 骨髄移植がもたらす、対宿主性移植片反応に起因する疾患； 及び慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病性ぶどう膜炎、若年発症性または初期糖尿病、後ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等の自己免疫疾患など、並びに病原微生物によって誘発される感染性疾患の治療及び予防に有用である。本発明の化合物の用途には、炎症性及び過増殖性皮膚疾患

、並びに乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎その他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ及び円形脱毛症などの、皮膚において発症する免疫媒介疾患； 角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病関連ぶど

う膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイヴズ眼病、フォーグトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス等の様々な（自己免疫性その他の）眼疾患； 花粉アレルギー、及び喘息（例えば気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息）、特に慢性もしくは難治性喘息（例えば後発喘息及び気道過剰反応）、気管支炎等の状態を含めた可逆性閉塞性気道疾患； 粘膜及び血管の炎症、即ち胃潰瘍、血管損傷（虚血性疾患及び血栓症により誘発されるもの）、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、腸病変で熱傷及びロイコトリエンB、媒介疾患に関連するものなど； 腸炎症／アレルギー、即ち腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病及び潰瘍性大腸炎など； 胃腸管から離隔したところで症状を発現する食物関連アレルギー性疾患（例えば片頭痛、鼻炎及び湿疹）； 間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性一尿毒性症候群及び糖尿病腎障害などの腎疾患； 多発性筋炎、ギランーバレー症候群、メニエール病、播種性神経炎、多発性神経炎、単神経炎及び神経根症などの神経疾患； 甲状腺機能亢進症及びバセドウ病などの内分泌疾患； 赤血球

系無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、出血性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血及び赤血球生成欠如などの血液疾患； 骨粗鬆症などの骨疾患； サルコイドーシス、肺線維症及び特発間質性肺炎などの呼吸性疾患； 皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症及び皮膚T細胞性リンパ腫などの皮膚疾患； 動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、多発性結節性動脈炎及び心筋症などの循環性疾患； 強皮症、ウェジナー肉芽腫症及びシェーグレン症候群などの膠原病； 脂肪

症； 好酸性筋膜炎； 歯肉、歯周組織、歯槽骨及びセメント質の病変などの歯周疾患； 糸球体腎炎などのネフローゼ症候群； 男性型脱毛症または老人性脱毛症（脱毛の予防もしくは毛芽形成の実現及び／または毛髪の発生及び成長の促進により治療及び予防）； 筋ジストロフィー； 膿皮症及びセザリ－症候群；

アジソン病； 活性酸素媒介疾患、例えば保存時、移植時、または虚血性疾患（例えば血栓症及び心筋梗塞）罹患時に生起する臓器（心臓、肝臓、腎臓及び消化管など）の虚血－再循環損傷などの臓器損傷； 内毒素ショック、偽膜性大腸炎、及び薬物または放射線によって誘発される大腸炎などの腸

疾患； 虚血性急性腎不全及び慢性腎不全などの腎疾患； 肺－酸素または薬物（例えばパラコート及びブレオマイシン）によって誘発される中毒症、肺癌及び肺気腫などの肺疾患； 白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体癒痕化、及び角膜のアルカリ損傷などの眼疾患； 多形紅斑、線状IgA bullous皮膚炎及びセメント質皮膚炎などの皮膚炎； 並びに他の疾患、即ち歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、環境汚染（例えば大気汚染）によって誘発される疾患、老化、発癌現象、癌の転移及び高山病など； ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄放出によって誘発される疾患； 腸、血管または神経ベーチェット病などのベーチェット病、また口腔、皮膚、眼、外陰、関節、副睪丸、肺、腎臓等を傷害するベーチェット病の治療及び予防も含まれ得る。更に、本発明の化合物は、免疫原性肝疾患（例えば自己免疫性肝炎、原発胆汁性肝硬変及び硬化性胆管炎から成る疾患群などの慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝切除、急性肝壊死（例えば毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症によって誘発される壊死）、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変（アルコール肝硬変など）、並びに劇症肝不全、後発肝不全及び「慢性下急性」肝不全（慢性肝疾患

下での急性肝不全）などの肝不全といった肝疾患の治療及び予防にも有用であり、そのうえ、化学療法の効果を促進する活性、サイトメガロウイルス感染、特にHCMV感染を予防または治療する活性及び抗炎症活性などの有用な活性を有するので他の様々な疾患に対しても有用である。

本発明の化合物を免疫低下、またはAIDS、癌、老年痴呆、外傷（創傷治療、手術及びショックを含む）、慢性細菌感染及び或る種の中樞神経系障害などの、免疫低下を伴う障害の治療に用いることも可能である。

本発明は、K_v1.3の阻害によって治療が行なわれ、または容易になる哺乳動物の状態を治療する方法であって、式Iの化合物をK_v1.3の阻害に有効な量で投与することを含む方法も提供する。K_v1.3の阻害によって治療が行なわれ、または容易になる哺乳動物の状態を治療する方法において前記状態は、免疫媒介疾患、即ち外来移植片を含めた心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、肺、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、十二指腸、小腸、ランゲルハンス島細胞等の臓器や組織の移植に対する抵抗； 骨髄移植がもたらす、対宿主性移植片反応に起因する疾患； 及び慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、

橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病性ぶどう膜炎、若年発症性または初期糖尿病、後ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等の自己免疫疾患など、並びに病原微生物によって誘発される感染性疾患の中から選択される。本発明の方法の用途には、炎症性及び過増殖性皮膚疾患、並びに乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎その他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ及び円形脱毛症などの、皮膚において発症する免疫媒介疾患； 角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病関連ぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイヴズ眼病、フォークトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス等の様々な（自己免疫性その他の）眼疾患； 花粉アレルギー、及び喘息（例えば気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息）、特に慢性もしくは難治性喘息（例えば後発喘息及び気道過剰反応）、気管支炎等の状態を含めた可逆性閉塞性気道疾患； 粘膜及び血管の炎症、即ち胃潰瘍、血管損傷（虚血性疾患及び血栓症により誘発されるも

の）、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、腸病変で熱傷及びロイコト

リエンB、媒介疾患に関連するものなど； 腸炎症／アレルギー、即ち腹腔疾患、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病及び潰瘍性大腸炎など； 胃腸管から離隔したところで症状を発現する食物関連アレルギー性疾患（例えば片頭痛、鼻炎及び湿疹）； 間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性－尿毒性症候群及び糖尿病腎障害などの腎疾患； 多発性筋炎、ギラン－バレー症候群、メニエール病播種性神経炎、多発性神経炎、単神経炎及び神経根症などの神経疾患； 甲状腺機能亢進症及びバセドウ病などの内分泌疾患； 赤血球系無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、出血性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血及び赤血球生成欠如などの血液疾患； 骨粗鬆症などの骨疾患； サルコイドーシス、肺線維症及び特発間質性肺炎などの呼吸性疾患； 皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症及び皮膚T細胞性リンパ腫などの皮膚疾患； 動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、多発性結節性動脈炎及び心筋症などの循環性疾患； 強皮症、ウェジナー肉芽腫症及びシェーグレン症候群などの膠原

原病； 脂肪症； 好酸性筋膜炎； 歯肉、歯周組織、歯槽骨及びセメント質の病変などの歯周疾患； 糸球体腎炎などのネフローゼ症候群； 男性型脱毛症または老人性脱毛症（脱毛の予防もしくは毛芽形成の実現及び／または毛髪の発生及び成長の促進により治療及び予防）； 筋ジストロフィー； 膿皮症及びセザリ－症候群； アジソン病； 活性酸素媒介疾患、例えば保存時、移植時、または虚血性疾患（例えば血栓症及び心筋梗塞）罹患時に生起する臓器（心臓、肝臓、腎臓及び消化管など）の虚血－再循環損傷などの臓器損傷； 内毒素ショック、偽膜性大腸炎、及び薬物または放射線によって誘発される大腸炎などの腸疾患； 虚血性急性腎不全及び慢性腎不全などの腎疾患； 肺－酸素または薬物（例えばパラコート及びブレオマイシン）によって誘発される中毒症、肺癌及び肺気腫などの肺疾患； 白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体癒痕化、及び角膜のアルカリ損傷などの眼疾患； 多形紅斑、線状IgA ballooning皮膚炎及びセメント質皮膚炎などの皮膚炎； 並びに他の疾患、即ち歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、環境汚染（例えば大気汚染）によって誘発され

る疾患、老化、発癌現象、癌の転移及び高山病など； ヒスタミ

ンまたはロイコトリエンC₄放出によって誘発される疾患； 腸、血管または神経ベーチェット病などのベーチェット病、また口腔、皮膚、眼、外陰、関節、副睾丸、肺、腎臓等を傷害するベーチェット病の治療及び予防も含まれ得る。更に、本発明の方法は、免疫原性肝疾患（例えば自己免疫性肝炎、原発胆汁性肝硬変及び硬化性胆管炎から成る疾患群などの慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝切除、急性肝壊死（例えば毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症によって誘発される壊死）、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変（アルコール肝硬変など）、並びに劇症肝不全、後発肝不全及び「慢性下急性」肝不全（慢性肝疾患下での急性肝不全）などの肝不全といった肝疾患の治療及び予防にも有用であり、そのうえ、化学療法の効果を促進し、サイトメガロウイルス感染、特にHCMV感染を予防または治療し、抗炎症性をもたらし、また免疫低下、またはAIDS、癌、老年痴呆、外傷（創傷治療、手術及びショックを含む）、慢性細菌感染及び或る種の中樞神経系障害などの、免疫低下を伴う障害を治療するなどの有用な特徴を有するので他の様々な疾患に対しても有用である。

本発明の一具体例は、自己免疫疾患を治療する方法である。

本発明の別の具体例は、移植された外来臓器への拒絶反応を予防する方法であって、そのような処置を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法である。

自己免疫または拒絶反応過程の最終結果の一つに、炎症細胞及び該細胞が放出する媒介因子によって惹起される組織破壊が有る。NSAID及びコルチコステロイドなどの抗炎症薬は、主に上記媒介因子の作用または分泌を抑制することによって機能し、当該疾患の免疫学的な基本部分を改変するわけではない。他方、シクロホスファミドなどの細胞毒物質は、正常な免疫応答と自己免疫応答との両方を遮断するような非特異的作用を有する。実のところ、このような非特異的免疫抑制薬で治療される患者には、その自己免疫疾患による死亡の恐れと同程度の感染による死亡の恐れが有る。

1983年に米国FDAによって認可されたシクロスポリンAは現在、移植臓器への拒絶反応の予防に用いられる薬物として最も優れている。この薬物は、身体の免疫系が大量に備蓄した天然の保護物質を動員して移植片の外来タンパク質を拒絶するのを抑制することにより作用する。シクロスポリンAは、移植片への拒絶反応の克服に有効ではあるが腎毒性を有し、腎不

全、肝機能異常及び胃腸の不快感を含めた幾つかの望ましくない副作用を有することが知られている。

当分野では、より僅かな副作用しか示さない、より新しく、より安全な薬物が常に求められている。本発明は、ヒトTリンパ球上に見出される電圧依存性カリウムチャンネル $K_v1.3$ の阻害因子である免疫抑制薬を提供する。

カリウムチャンネルは、筋収縮、神経内分泌、活動電位の周波数及び持続時間、電解質ホメオスタシス並びに静止膜電位などの幾つかの細胞事象を調節する。このチャンネルは、その生物物理学的及び薬理学的特性に従って分類された一群のタンパク質を含む。 K^+ チャンネルをそのヒトTリンパ球における原形質膜電位調節因子としての役割において阻害することは免疫抑制応答の誘起に寄与すると仮定されている。膜電位の調節において K^+ チャンネルは、T細胞の活性化に重要であることが判明している細胞内 Ca^{++} ホメオスタシスの調節に寄与する。 K^+ チャンネルの生化学的特性解明は、選択的高親和性プローブの不足が原因で進展していない。

機能性電圧開閉型 K^{++} チャンネルは、同じかまたは異なるサブユニット同士の会合により形成された多量体構造として存在

し得る。 K^{++} チャンネルの幅広い多様性はこの現象によってもたらされると考えられる。しかし、天然の K^+ チャンネルのサブユニット組成、及び特定のチャンネルが果たす生理的役割は、ほとんどの場合なお不明確である。

$K_v1.3$ チャンネルは、ニューロン、血球、破骨細胞及びTリンパ球に見出される電圧開閉型カリウムチャンネルである。Chandy及びCahalanの研究室は、 $K_v1.3$ チャンネルの遮断によって免疫抑制応答が誘起されると

いう仮説を提示した (Chandy等, J. Exp. Med. 160, p. 369, 1984; Decoursey等, Nature 307, p. 465, 1984)。しかし、彼等の研究で用いられた K^+ チャンネル遮断因子は非選択的であった。さそり毒中に見出されるペプチドであるマルガトキシン (margatoxin) ペプチドを用いた探究が為されるまでは、上記仮説の検証のための特異的 $K_v1.3$ チャンネル阻害因子は存在しなかった。或る研究室はカリブドトキシン (charybdotoxin) がヒトT細胞の $K_v1.3$ を遮断することを示した (Price等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, p. 1017

1, 1989) が、カリブドトキシンは後にヒトTリンパ球の四つの異なる K^+ チャンネル ($K_v1.3$ 及び三つの異なる小型コンダクタンス Ca^{++} 活性化 K^+ チャンネル) を阻害することが判明し、 $K_v1.3$ の生理的役割を調べるプローブとしてこの毒素を用いることには限界が有る (Leonard等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, p. 10094, 1992)。他方、マルガトキシンはT細胞の $K_v1.3$ のみを遮断し、in vitroモデルとin vivoモデルとの両方において免疫抑制活性を有する (Lin等, J. Exp. Med. 177, p. 637, 1993)。本発明の具体例の化合物は、 $K_v1.3$ の遮断を実現するのでT細胞の活性化も阻止する。

本発明の範囲内には、 $K_v1.3$ の阻害によって治療が行なわれ、または容易になる哺乳動物の状態を治療する方法であって、適当な医薬用キャリアと、 $K_v1.3$ の阻害に有効な量の式Iの化合物とを含有する医薬組成物を投与することを含む方法も含まれる。

式Iの化合物と、1種以上の免疫抑制薬とを用いる複合療法も本発明の範囲内である。本発明の複合療法で用いる免疫抑制

薬には、IMUREK®アザチオプリンナトリウム、プレキナールナトリウム、SPANIDIN®グスベリムス三塩酸塩 (デオキシスベルグアリンとしても知られる)、ミゾリビン

(ブレジニンとしても知られる)、CELLCEPT[®]ミコフェノレートモフェチル、NEORAL[®]シクロスポリンA (商標SAND IMMUNE[®]の下に異なるシクロスポリンA製剤としても市販)、PROGRAF[®]タクロリムス (FK-506としても知られる) 及びRAP IMMUNE[®]シロリムス (ラパマイシンとしても知られる)、レフルノミド (HWA-486としても知られる)、プレドニソロンとその誘導体などのグルココルチコイド、オルトクロン (OKT3) 及びZenapaxなどの抗体療法薬、並びにチモグロブリンなどの抗胸腺細胞グロブリンが非限定的に含まれる。

後述する方法を用いて本発明の化合物の代表例を評価したところ、いずれのアッセイにおいても少なくとも10 μ M未満のIC₅₀値を示すことが判明し、それによって本発明の化合物のKv1.3阻害因子及び免疫抑制薬としての有用性が証明及び確認された。

T細胞IL-2アッセイ

健康な供与者から得た末梢血単核細胞 (MNC) を、フィコール-ハイパック (ficoll-hypaque; LSM, Organon Teknika, Durham, NC) を用いる密度勾配遠心法で分離し、その後ノイラミニダーゼ処理したヒツジ赤血球 (SRBC) でロゼット化した。白血球分離培地 (LSM) を用いて再度遠心後、ロゼット状T細胞のSRBCを塩化アンモニウム溶解緩衝液 (GIBCO, Grand Island, NY) で溶解させた。このように精製したT細胞を、10%ウシ胎児血清 (Sigma, St. Louis, MO)、100mMグルタミン、1mMピルビン酸ナトリウム、0.1mM非必須アミノ酸及び1% penicillin-strep (GIBCO) を補充したRPMI 1640培地 (GIBCO) 中に 3×10^6 /mlの濃度で再懸濁させた。得られた細胞懸濁液を直ちに96丸底ウェルマイクロ培養プレート (Costar) の各ウェルに200 μ lずつ分配した。次に、試験化合物の様々な稀釈液を各3個のウェルに25 μ l /ウェルの量で添加し、37℃で30分間インキュベートした。適当なウェルにイオノマイシン (125 ng/ml) 及びPMA (1

または5 ng/ml)を添加した。その後、培養

プレートに5% CO₂-95%空気の加湿雰囲気下に37℃で18~24時間インキュベートした。上清を取り出し、モノクローナル抗IL-2抗体及びビオチニル化ヤギ抗IL-2抗体(R&D System, Minneapolis, MNから購入した非結合抗体)を用いるIL-2捕捉ELISAによってIL-2に関してアッセイした。前記ELISAは、ストレプトタビジン結合ペルオキシダーゼ(Zymed, San Francisco, CA)及びペルオキシダーゼの基質(Sigma)によって展開した。同じ試験を行なった3個のウェルの平均OD及びIL-2単位数を、組み換えIL-2(Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA)を用いて創出した標準曲線から計算し、結果を、T細胞のIL-2産生を50%抑制するのに必要な化合物濃度として表わした。

T細胞増殖アッセイ

健康な供与者から得た末梢血単核細胞(MNC)を、フィコール-ハイパック(LSM, Organon Teknika, Durham, NC)を用いる密度勾配遠心法で分離した。MNCを完全培地(5%ウシ胎児血清、100mMグル

タミン、1mMピルビン酸ナトリウム、0.1mM非必須アミノ酸、及びGIBCO, Grand Island, NYから得られる1% pen-strepを補充したRPMI 1640培地)で洗浄し、その後7500radで照射し、完全培地中に $4 \sim 4.5 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で再懸濁させた。別のMNCアリコートに、ノイラミニダーゼ処理したSRBCでロゼット化したLSMを用いて再度遠心後、得られたロゼット状T細胞のヒツジ赤血球(SRBC)を塩化アンモニウム溶解緩衝液(GIBCO, Grand Island, NY)で溶解させた。このように精製したT細胞も、完全培地で2回洗浄してから完全培地中に $2 \sim 2.5 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で再懸濁させた。化合物の様々な稀釈液を96平底ウェルマイクロ培養プレート(Costar, Cambri

d g e, MA) の各3個のウェルに $50 \mu\text{l}$ /ウェルの量で添加した。その直後、各ウェルに T細胞懸濁液を $100 \mu\text{l}$ ずつ分配した。細胞を化合物と共に、5% CO_2 - 95% 空気の加湿雰囲気下に 37°C で30分間インキュベートした後、最終濃度 0.3 ng/ml の抗CD3 (Ortho Diagnostic, NJ) を $20 \mu\text{l}$ /ウェルの量で添加し、次いで

$50 \mu\text{l}$ の照射MNCを添加した。その後、培養プレートを5% CO_2 - 95% 空気の加湿雰囲気下に 37°C で72時間インキュベートした。Tリンパ球の増殖を三重水素化チミジン取り込みの測定によってアッセイした。培養の最後の18~24時間の間、細胞を $2 \mu\text{Ci}$ /ウェルの三重水素化チミジン (NEN, Cambridge, MA) でパルス標識した。培養物を、多試料回収器 (MACH-II, Wallac, Gaithersburg, MD) を用いてガラス繊維フィルター上に回収した。個々のウェルに対応するフィルターディスクの放射能を標準的な液体シンチレーション計数法で測定した (WallacのBetaplate Scint Counter使用)。同じ試験を行なった3個のウェルの平均毎分カウント数を計算し、結果を、T細胞の三重水素化チミジン取り込みを50%抑制するのに必要な化合物濃度として表わした。

Kv 1. 3-ルビジウム流出アッセイ

約40,000部位/細胞の部位密度でKv 1. 3チャンネルを有するトランスフェクトCHO細胞を96ウェル培養プレートにおいて平板培養し、これをIscoveの改質ダルベッコ培地 (IMDM; L-グルタミン及びHEPES含有;

JRH Biosciences) 中に保持する。細胞を、グルタミン補充IMDM中で⁸⁶Rb⁺ ($3 \mu\text{Ci/ml}$; Du Pont-NEN) と共に一晩インキュベートする。培地吸引後、各ウェルに $100 \mu\text{l}$ の低カリウム濃度緩衝液 (LowK Buffer) (6.5 mM KCl , 125 mM NaCl , 1 mM CaCl_2 , 2 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES ; NaOHでpHを7.2に調節) を添加し、続いて0.2% BSA及び2mMウワバインも

含有する低カリウム濃度緩衝液中の試験試料 $100\mu\text{l}$ を添加する。試料を通常のスクリーニングに用いられる $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で、または少なくとも試験化合物の推定 IC_{50} の $1/10$ から 10 倍までを包含する様々な濃度で試験し、それによって効力を調べる。普通 10 分とする一定のプレインキュベーション時間の経過後、試料を吸引する。やはり試験化合物を含有する高カリウム濃度緩衝液 (High K Buffer) (最終濃度 63.25mM KCl 、 68.25mM NaCl 、 1mM CaCl_2 、 2mM MgCl_2 、 10mM HEPES ； NaOH で pH を 7.2 に調節) で細胞を脱分極することによって $\text{K}_v1.3$ チャンネルを開く。前記チャンネルを通過しての⁸⁶

Rb^+ 流出 (efflux) を測定するべく、所与の時間の経過後各ウェルから $100\mu\text{l}$ アリコートを採取し、これを、各ウェルに液体シンチレーション技術での計数用のMicroScint-40 (Packard) を $100\mu\text{l}$ ずつ収容したプレートに添加する。その後、細胞プレートの各ウェルにMicroScint-40 ($100\mu\text{l}$) を追加し、残存する⁸⁶ Rb^+ 活性を測定する。流出カウント数を細胞プレートカウント数に加算し、それによって流出カウント数を、細胞内に存在した⁸⁶ Rb^+ の総量に関して正規化する。活性は、 $\text{K}_v1.3$ チャンネルの強力な遮断因子である 39 アミノ酸ペプチドのマルガトキシン (MgTX) ($\text{IC}_{50} = 100\text{pM}$) を飽和濃度で用いて確認した流出窓 (efflux window) の阻害率 (%) によって決定する。

投与形態

本発明の化合物は免疫抑制薬として、自己免疫疾患の治療、並びに移植された外来臓器への拒絶反応及び／または関連する苦痛、疾患及び病気の予防に有用である。

本発明によれば、本発明の化合物を自己免疫疾患の治療、並びに移植された外来臓器への拒絶反応及び／または関連する苦

痛、疾患及び病気の予防のために投与することは、活性成分化合物と温血動物の身体に存在する作用部位との接触を実現する任意の手段によって可能である。例

えば、経口投与、局所投与、即ち経皮投与など、眼内投与、口腔内投与、鼻腔内投与、吸入による投与、膣内投与、直腸内投与、槽内投与及び非経口投与を行ない得る。本明細書中に用いた「非経口」という語は、皮下、静脈内、筋肉内及び関節内注射または注入、胸骨内投与並びに腹腔内投与を含めた投与モードを意味する。

本発明の化合物は、医薬関連用途に使用可能ないずれか通常的手段により個別治療薬として、または他の治療薬と組み合わせて投与し得る。本発明の化合物は単独投与可能であるが、通常は選択した投与経路及び標準的な調剤法に基づき選定した医薬用キャリアと共に投与する。

本明細書の開示では、温血動物は恒常的機構を有する動物界の一員であり、哺乳動物及び鳥類を包含する。

投与量は、被投与者の年齢、健康状態及び体重、疾患の程度、並行する治療が有る場合はその種類、治療頻度、並びに所望作用の性質に左右される。普通、活性成分化合物の投与量は1日当たり約1～500mgとする。所望の結果を得るには通常、

一つ以上の適用において1日当たり10～100mgの投与量が有効である。この投与量は、自己免疫疾患の治療、並びに移植された外来臓器への拒絶反応及び／または関連する苦痛、疾患及び病気の予防に有効な量である。

活性成分は、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠剤、顆粒剤及び散剤などの固体投与形態、またはエリキシル剤、シロップ剤、乳濁液剤、分散液剤及び懸濁液剤などの液体投与形態で経口投与し得る。活性成分を、分散液剤、懸濁液剤または溶液剤などの滅菌液体投与形態で非経口投与することも可能である。活性成分の投与には、局所投与用の軟膏剤、クリーム剤、滴剤、経皮用パッチもしくは散剤、眼内投与用の眼用溶液剤もしくは懸濁液剤即ち点眼剤、吸入もしくは鼻腔内投与用のエアゾル噴霧剤もしくは散剤組成物、または直腸内もしくは膣内投与用のクリーム剤、軟膏剤、噴霧剤もしくは坐剤といった他の投与形態も用い得る。

ゼラチンカプセル剤は活性成分と、ラクトース、澱粉、セルロース誘導体、ス

テアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等の粉末状キャリアとを含有する。圧縮錠剤の製造にも前記と同様の稀釈剤を用い得る。錠剤及びカプセル剤はいずれも、薬物を

何時間にもわたって継続放出する徐放製品として製造し得る。圧縮錠剤には、不快な味を隠し、かつ錠剤を周囲の空気から保護する糖衣またはフィルムコーティングを施したり、胃腸管内での選択的崩壊を実現する腸溶コーティングを施したりし得る。

経口投与用の液体投与形態には、患者がより受け容れやすいように着色剤及び香味付与剤を添加し得る。

非経口用溶液剤に適するキャリアは通常、水、適当な油、食塩液、デキストロース（グルコース）水溶液及び関連する糖溶液、並びにプロピレングリコールやポリエチレングリコールといったグリコールである。非経口投与用溶液剤は好ましくは、活性成分の水溶性塩、適当な安定剤、及び必要であれば緩衝物質を含有する。適当な安定剤とは、単独で、または組み合わせて用いる重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸などの酸化防止剤である。クエン酸とその塩、及びナトリウムEDTAも用い得る。加えて、非経口溶液剤は塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、及びクロロブタノールなどの防腐剤も含有し得る。

適当な医薬用キャリアは、当分野の標準的参考文献であるA. Osol, "Remington's Pharmaceutical Sciences"に記載されている。

吸入による投与の場合は本発明の化合物を、加圧容器またはネブライザーから噴射されるエアゾル噴霧剤の形態で送達すると都合が好い。本発明の化合物を調製可能な散剤として送達することも可能であり、その際散剤組成物は吸入用散剤吸入装置を用いて吸入させ得る。好ましい吸入用送達系は計測用量吸入（metered dose inhalation; MDI）用エアゾル剤であり、この製剤は、式Iの化合物を炭化フッ素や炭化水素といった適当なプロペラント

に加えて得られる懸濁液剤または溶液剤として調製し得る。

眼内投与の場合は、式 I の化合物を適当な眼用賦形剤に適当な重量比率 (%) で加えて得られる溶液または懸濁液を用いて眼用製剤を、式 I の化合物が該化合物の角膜及び眼の内部領域への浸透を可能にする十分な時間眼の表面と接触した状態に維持されるように調製し得る。

本発明の化合物の投与に有用な医薬投与形態は次のように説明し得る。

カプセル剤

標準的な二部分型硬ゼラチンカプセル各 1 個に 100 mg の

粉末状活性成分、150 mg のラクトース、50 mg のセルロース及び 6 mg のステアリン酸マグネシウムを充填して多数の単位カプセル剤を調製する。

軟ゼラチンカプセル剤

活性成分を大豆油、綿実油またはオリブ油といった食用油に加えて混合物を製造し、これを容積式ポンプでゼラチン内へ注入して、100 mg の活性成分を収容した軟ゼラチンカプセルを形成する。得られたカプセルを洗浄及び乾燥する。

錠剤

通常操作により、投与単位が 100 mg の活性成分と、0.2 mg のコロイド状二酸化ケイ素と、5 mg のステアリン酸マグネシウムと、275 mg の微晶質セルロースと、11 mg の澱粉と、98.8 mg のラクトースとから成る錠剤を多数調製する。適当なコーティングを適用して味を好くしたり、吸収を遅らせたりすることが可能である。

注射剤

1. 5 重量%の活性成分を 10 体積%のプロピレングリコールに加え、これを攪拌することによって、注射による投与に適した非経口用組成物を調製する。溶液は注射用水で所定の体積

とし、滅菌する。

懸濁液剤

経口投与用の水性懸濁液剤を、5 ml 当たり 100 mg の微粉状活性成分、1

00mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトールの溶液（U. S. P.）及び0.025mlのバニリンを含有するように調製する。

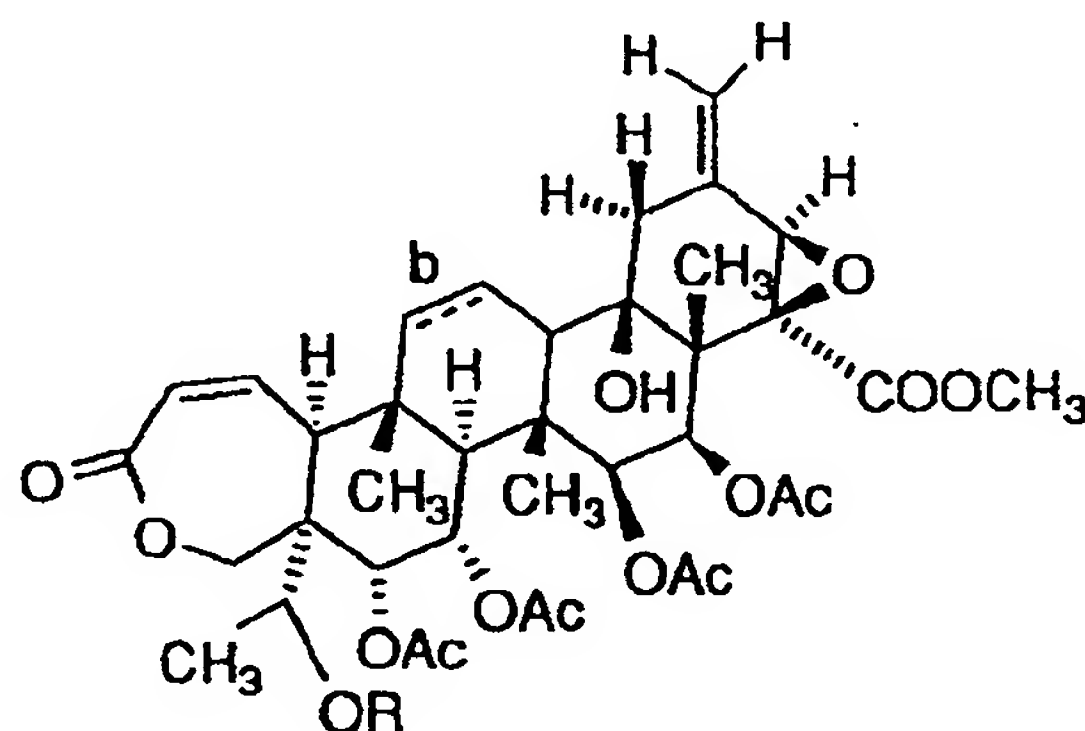
本発明の化合物を段階的に、または別の治療薬と共に投与する場合は通常同じ投与形態を用い得る。薬物同士を物理的に配合して投与する場合、投与形態及び投与経路は配合薬物の相容性に応じて選択するべきである。即ち、「同時投与」という語は、2種の薬剤を一度に、もしくは相前後して投与するか、または2種の活性成分を含有する一定の投与配合物として投与することを包含すると理解される。

以下の実施例に式Iの化合物の製造を説明するが、このような実施例は、本明細書に添付した請求の範囲各項に示した本発明を限定すると看做されるべきでない。

実施例1

Spachea correaから式I（a）及びI（b）の

化合物を抽出する方法



式I（a）： bは単結合、RはOAcである。

式I（b）： bは二重結合、RはOAcである。

Spachea correaの根のエタノール抽出物1gを100mlのヘキサン（2回）と100mlの90%水性メタノールとに分配した。相の分離後、脱脂メタノールを真空下に濃縮して水性懸濁液を得た。この懸濁液を水で希釈して体積100mlとし、100mlの塩化メチレンで抽出した。

生物学的に活性な塩化メチレン抽出物を脱水して12mgの残留物を得た。この残留物をまず、溶離剤として1:1 (v/v) の塩化メチレン-酢酸エチルを用いる、厚み1mmの20cm×20cm E. Merckシリカゲル60F₂₅ プレート上での分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって分

画し、次いで、50℃で操作し、かつ1ml/分で給送される50分勾配のアセトニトリル:水 (1:1 v/v) → 100%アセトニトリルで溶離するZorbax RxC8 4.6mm×25cmカラムを用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分画して、4mgの化合物I (a) 及び1mgの化合物I (b) を得た。

生成物の同質性 (homogeneity) を、E. Merckシリカゲル60F₂₅₄ 及び1:1の塩化メチレン-酢酸エチルを用いるもの (R_f : I (a) 0.4、I (b) 0.3)、Whatman KC₁₈ 及び9:1のメタノール-水を用いるもの (R_f : I (a) 0.65、I (b) 0.75) などの幾つかのTLCシステムにおいて、またZorbax RxC8カラム及び3:2のアセトニトリル-水を用いるHPLC (k' : I (a) 4.15、I (b) 3.30)、及びNMRによって確認した。

質量スペクトルをJEOL SX-102A [電子衝撃 (EI) 型; 903 V] 及びJEOL HX110 [高速原子衝撃 (FAB) 型] 質量分析計において記録した。正確な質量測定を、内部標準としてペルフルオロケロセン (perfluorokerosene; PFK) を用いて高分解能で行なった (HR-EI)。

室温においてBSTFAとピリジンとの1:1混合物を用いてトリメチルシリル誘導体を製造した。ジチオトレイトールジチオエリスリトールのマトリックス (20/80) 中でFABスペクトルを測定した。

式I (a) の化合物を、誘導体化せずにEIによって測定する。分子イオンが m/z 788において観察され、また酢酸の減量 (losses) が三つ連続して観察される。基準ピークは m/z 334において観察される。この化合物は

シリル化物ではない。走査HR-EIの結果、分子式 $C_{40}H_{52}O_{16}$ が得られた。
臨界HR-EIデータを次表に示す。

観察された m/z	式	帰属
788.3220	$C_{40}H_{52}O_{16}$	M^+
728.3040	$C_{38}H_{48}O_{14}$	M-酢酸
668.2834	$C_{36}H_{44}O_{12}$	M-2×酢酸
334.1417	$C_{18}H_{22}O_6$	基準ピーク

式I (a) の化合物の ^{13}C NMRスペクトルを、20℃の温度下にVarian Unity 400 NMR分光器

において CD_2Cl_2 中で100MHzで測定して記録した。内部標準として53.8 ppmの溶媒ピークを用いて、0 ppmのテトラメチルシラン (TMS) からの化学シフトを単位ppmで求める。次のデータが得られた。

15.0、15.2、16.8、17.1、20.7^{*}、20.9、21.1、
21.6、21.8、22.2、35.6、40.8^{*}、42.1、43.6、
45.1、47.5、49.3^{*}、53.5、59.1、62.6、63.5、
66.1、66.7^{*}、68.4^{*}、69.9、73.9、75.0、75.6、
77.1^{*}、119.4、123.7、138.9、143.0、167.7、
169.2、169.3^{*}、170.25、170.31、170.8、171.3 ppm (「^{*}」は広幅共鳴として得られたデータであることを示す)。

炭素カウント数40は、走査HR-EI MSによって得られた分子式 $C_{40}H_{50}O_{16}$ と一致する。

式I (a) の化合物の 1H NMRスペクトルを図1として示す。このスペクトルは、25℃の温度下にVarian Unity 400 NMR分光器において CD_2Cl_2 中で400MHzで測定して記録した。内部標準として δ 5.32の溶媒ピークを用いて、0 ppmのTMSからの化学シフトを単位ppmで求める。

上述と同様にして、式I (b) の化合物の質量スペクトルを求めた。次のよう

な結果が得られた。

観察された m/z	式	帰属
786.3075	$C_{40}H_{50}O_{16}$	M^+
726.2886	$C_{38}H_{46}O_{14}$	M-酢酸
666.2651	$C_{36}H_{42}O_{12}$	M-2×酢酸
606.2451	$C_{34}H_{38}O_{10}$	M-3×酢酸
489.2099	$C_{26}H_{33}O_9$	基準ピーク
471.1992	$C_{26}H_{31}O_8$	

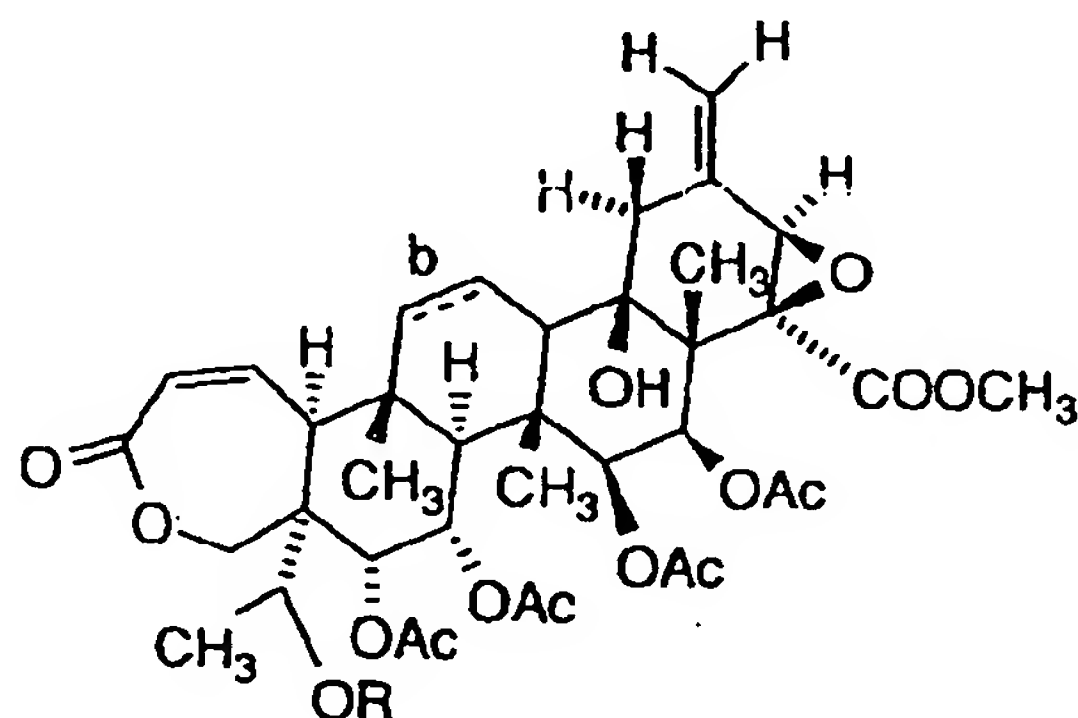
先に述べた操作を用いて、式 I (b) の化合物の ^{13}C NMR スペクトルを記録した。次のような結果が得られた。

14.8、14.9、17.3、20.8、20.9、21.3、21.7、21.8、21.9、27.1、35.1、40.6、42.3、45.4、48.1、50.4、53.5、54.1、57.8、63.7、66.2、67.8、68.6、71.4、73.3、73.8、74.4、119.5、121.1、124.3、137.1、138.9、143.3、167.6、168.6、169.3、169.5、169.9、171.0、171.7 ppm。

炭素カウント数40は、走査HR-EI MSによって得られた分子式 $C_{40}H_{50}O_{16}$ と一致する。

実施例2

Spachea correa から式 I (c) 及び I (d) の化合物を抽出する方法



式1 (c): bは単結合、RはOHである。

式1 (d): bは二重結合、RはOHである。

実施例1の操作をより大規模に実施したところ、粗な抽出物とその画分中に式I (a) 及びI (b) の化合物の類似体を検出することができた。即ち、各ステップにおいて各溶媒を900mlずつ用いて、50gのエタノール抽出物を実施例1に述べたように分配した。

塩化メチレン抽出物を、段階的勾配の塩化メチレン中酢酸エチルで溶離するE. Merckシリカゲル60 (120ml容) 上でのカラムクロマトグラフィーによって部分精製した。

上記段階的勾配は、カラムを最初に100%塩化メチレン、その後塩化メチレンと酢酸エチルとの9:1、8:2、3:2、2:1、1:1、1:2、2:8及び1:9混合物で洗浄するように設定した。最後に100%酢酸エチルでカラムを洗浄した。3:2の塩化メチレン-酢酸エチルで溶離した画分は式I (a) 及びI (b) の化合物に富んでいた。これらの化合物を、50℃に維持し、かつ1:1 v/vのアセトニトリル-水で4ml/分の速度で溶離するZorbax RxC₈ 9mm×25cmカラムを用いるHPLCによって分割した。最後にメタノールから結晶化して、三つの同等溶出流から100mgのI (a) と20mgのI (b) とを得た。上述の溶離より後に上記シリカゲルカラムから溶離した画分は、UVスペクトル及びTLCプレート上での呈色反応に基づき少なくとも2種の関連化合物を含有することが判明した。1:1及び1:2の塩化メチレン-酢酸エチルでの洗浄から得られた物質を一つに合わせ、蒸発させた。50分勾配の水中30→50%アセトニトリルで溶離する、上記と同じHPLCカラム上で分離を行なった。二つの同等溶出流から6mgの精製化合物I (c) を得た。式I (d) の化合物を含有する画分も、アイソクラチックに給

送される3:7のアセトニトリル-水を用いるHPLC (同一カラム) によって処理し、それによって2mgの精製化合物I (d) を得た。

化合物I (c) 及びI (d) の質量スペクトルを、Finnigan TSQ

700質量分析計〔電子噴射イオン化(E S I)型〕において記録した。試料を、50℃において45%アセトニトリル/0.01M酢酸アンモニウム水溶液から成る移動相で0.2ml/分の速度で溶離する2.1×150mmC₈カラムを用いるLC/MSによって分析した。成分I(d)は10.5分の保持時間と、 m/z 745 (M^+H)、762 (M^+NH_3) 及び786 (M^+HMeCN) において観察される744の分子量とを有した。成分I(c)は11.8分の保持時間と、 m/z 747 (M^+H)、764 (M^+NH_3) 及び788 (M^+HMeCN) において観察される746の分子量とを有する。

先に述べた条件を用いて式I(c)の化合物に関して得られた¹³C NMRスペクトルは次のとおりである。

15.1(2×)、16.9、19.8、20.8、20.91、20.94、21.9、22.3、35.6、40.6、42.2、43.9、45.0、47.

7、50.8、53.5、55.6、61.8、63.5、66.0、67.6(2×)、69.8、70.0、73.9、75.0、75.6、119.3、123.7、139.0、144.4、167.8、169.2、169.5、170.1、170.4、171.4 ppm。

炭素カウント数38は、走査HR-EI MSによって得られた分子式C₃₈H₅₀O₁₆と一致する。

実施例3

HP LCによる分離

本発明の化合物は、50℃に維持し、かつ3:2(v/v)のアセトニトリル-水で1ml/分の速度で溶離するZorbax RxC₈ 4.6mm×25cmカラム上でのHP LCの間に次のような挙動を示すという特徴を有した。

化合物I(a): $k' = 4.15$

化合物I(b): $k' = 3.30$

化合物I(c): $k' = 2.30$

化合物I(d): $k' = 2.10$

上記HPLC系を用いる分析は、HPLCピークの波長220nmにおける吸光度を既知量（計測した量）の純粋標準の注入がもたらす前記吸光度と比較することによって粗な抽出物ま

たは他の混合物中の化合物を定量するのに用い得る。

実施例 4

別の精製操作

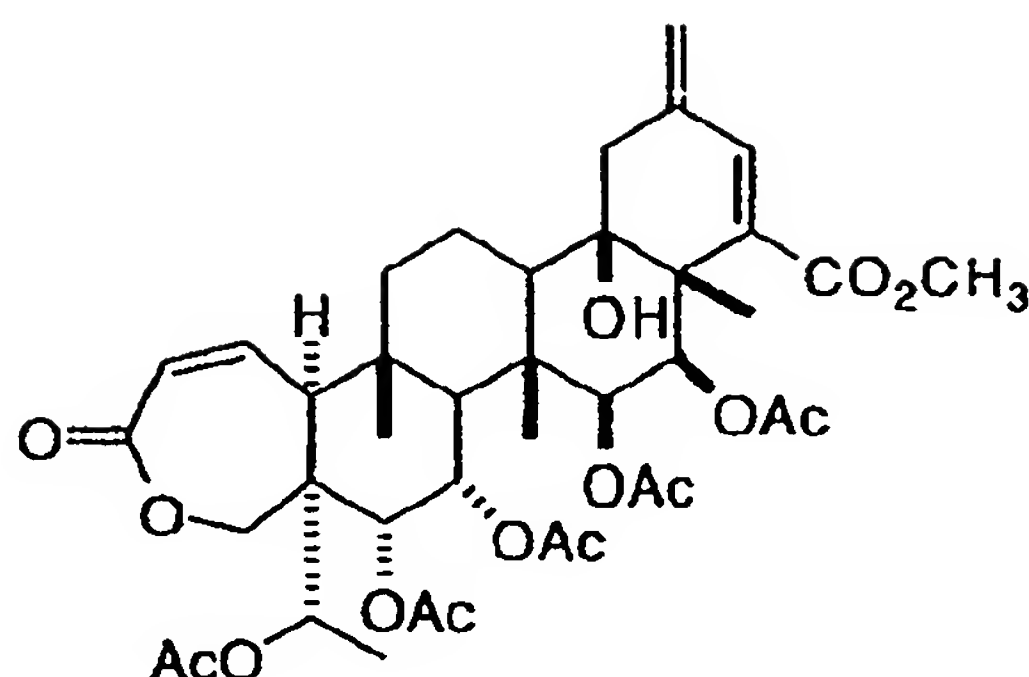
精製過程を簡略化することにより、大量の粗な抽出物も急速に分画してグラム量の式I（a）及びI（b）の化合物を製造することが可能となる。

まず、エタノール抽出物をメタノールに、メタノール150ml当たり20gの量で溶解させる。得られた溶液を150mlの水で希釈し、その後各150mlの塩化メチレンで3回抽出する。プールした塩化メチレン抽出物を蒸発させ、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを繰り返して分画を進行させる。最初のステップで97：3の塩化メチレンーメタノールを用い、このようにして得た混在する式I（a）及びI（b）の化合物を、3：1の塩化メチレンー酢酸エチルで溶離する新しいシリカゲル上でのクロマトグラフィーに掛けることによって分割する。式I（a）の化合物に関する溶出体積は溶媒約2～約3.5カラム体積に相当し、式I（b）の化合物に関する溶出体積は約3～約4.5カラム体積に相当する。最後に、式I（a）及びI（b）の化合物の溶解度が低いことを利用して、

クロマトグラフィーによる分割完了後に前記化合物を濃縮メタノール溶液から沈澱させ、もしくは結晶化し得る。

実施例 5

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス（アセチルオキシ）-18-ヒドロキシ-
22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-Fried
o-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー1, 20 (29)
, 21-トリエン-3-オン



233 mg (0.56 mmol) の六塩化タングステン₆を8 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を窒素下に -78°C に冷却した。次に、0.70 ml (1.12 mmol) の1.6 M ブチルリチウムを添加し、溶液を30分掛けて室温に加温した。その後、111 mg (0.141 mmol) の4,

6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29)-ジエン-3-オンを2 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を添加し、得られた溶液を窒素下に 55°C で14時間加熱した。混合物をシリカゲルの10 cm カラムに適用し、このカラムを2:1の酢酸エチル-ヘキサンで洗浄した。溶出液を濃縮し、2:1の酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルタロマトグラフィーにより精製して、95 mg (88%) の標記化合物を白色の固体として得た。

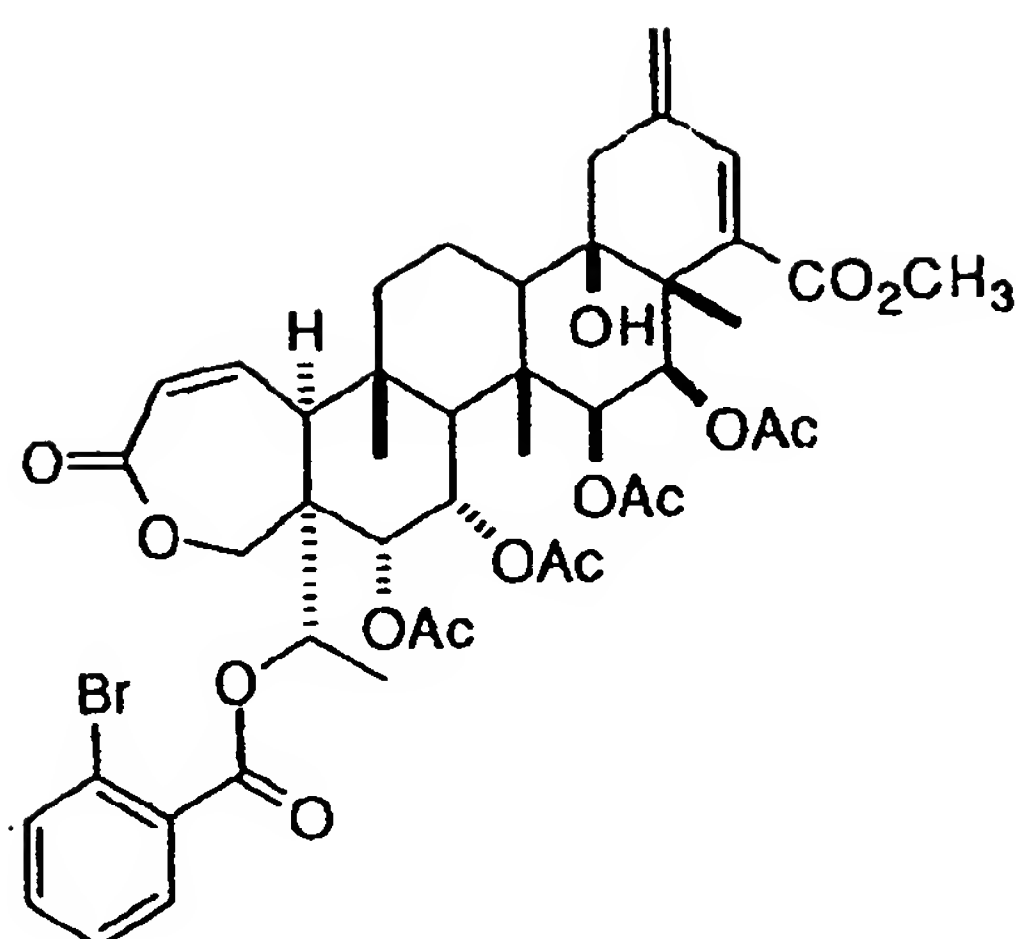
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.10 (s, 1H, C21-H)。

質量スペクトル (APCI): 790 (M^+NH_4)。

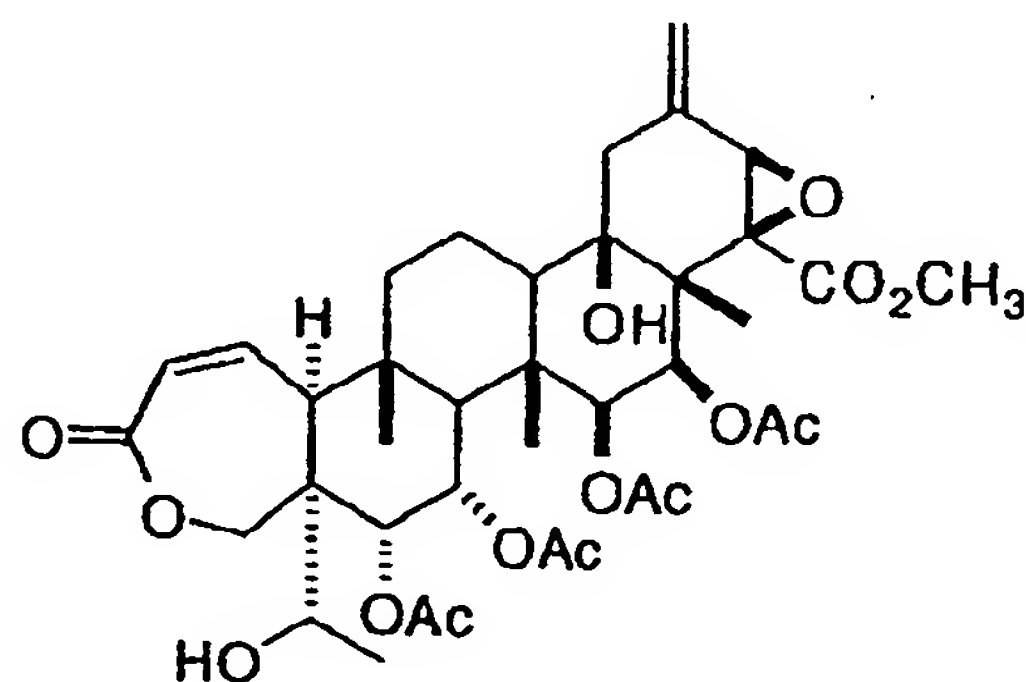
実施例6

4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-F

riedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29), 21-トリエン-3-オン



ステップA : 6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-4, 18-ジヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D : A - Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29) - ジエン-3-オン



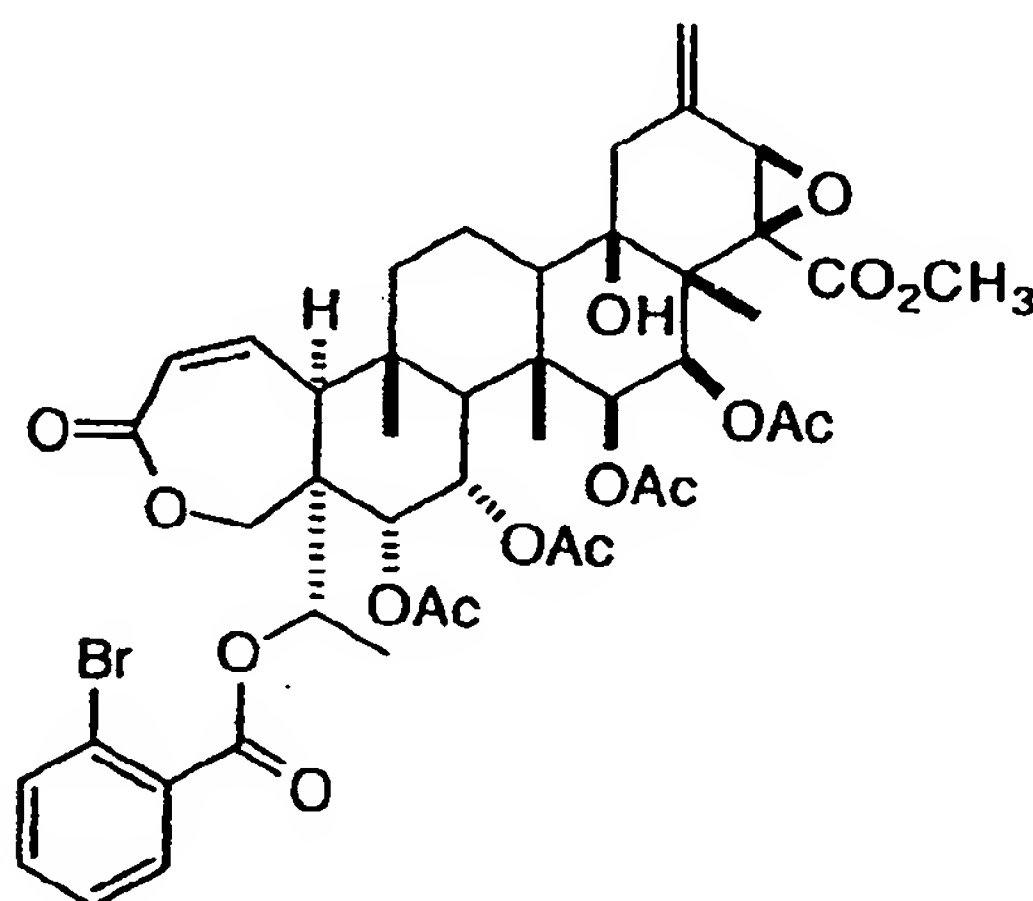
102. 1mg (0.130mmol) の4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D : A - Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29) - ジエン-3-オンを4mlのテトラヒドロフラン及び2mlの3M HCl水溶液に溶解させた溶液を40℃で24時間加熱した。溶液をジクロロメタ

ンで希釈し、層を分離した。有機層を0.1Mリン酸緩衝液(pH7)で洗浄し、その後MgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、2:1の酢酸エチルーヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、44.9mgの標記化合物を白色の固体として得た(46%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.20 (q, ¹H, J=4.3Hz, C4-H)。

質量スペクトル (APCI): m/e 764 (M⁺NH₄)。

ステップB: 4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6α, 7α, 15β, 16β, 21β, 22β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29)-ジエン-3-オン



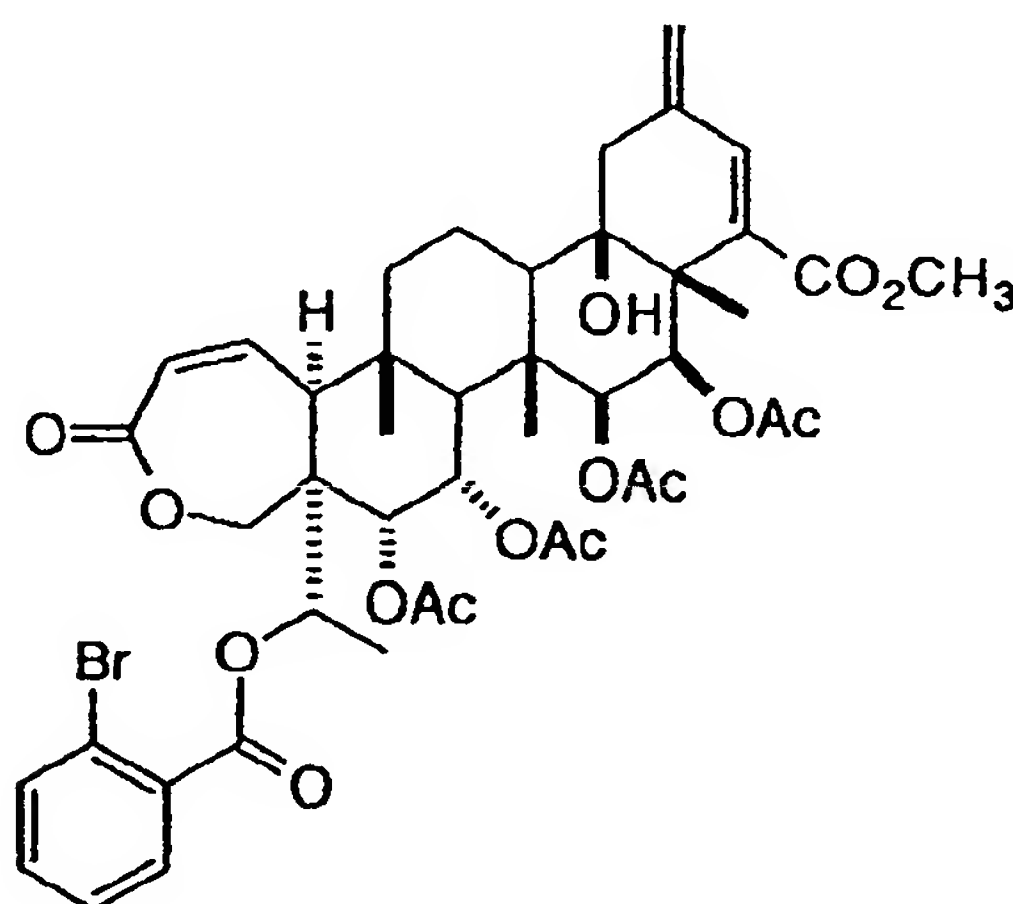
17.5mg (23.5 μmol) の6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-4, 18-ジヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6α, 7α, 15β, 16β, 21β, 22β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29)-ジエン-3-オンを0.5mlのピリジンに溶解させた溶液に27.5m

1 (237 μmol) の塩化ベンゾイルを添加した。溶液を室温で4時間攪拌し、その後減圧下に濃縮した。残留物を、まずシリカゲルプラグで濾過し、次いで5:4:1のヘキサン:メチルト-ブチルエーテル:アセトニトリルとヘキサンとの9:6:6混合物を用いるHPLC (Waters RCM; $\mu\text{Porosil}$; 10mm \times 10cm) により精製して、17.3mg (88%) の標記化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR δ : 5.67 (1H, C4-H)、7.40~7.43 (m, 2H)、7.72 (dd, 1H, $J=2.2$ 及び 6.9 Hz)、7.78 (dd, 1H, $J=2.3$ 及び 6.9 Hz)。

質量スペクトル (APCI): m/e 946、948 ($^{79}\text{Br}-\text{M}^+\text{NH}_4^+$ 、 $^{81}\text{Br}-\text{M}^+\text{NH}_4^+$)。

ステップC: 4-(2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29), 21-トリエン-3-オン



218mg (0.55mmol) の六塩化タングステンを8mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を窒素下に-78℃に冷却した。次に、0.69

ml (1.10 mmol) の 1.6 M ブチルリチウムを添加し、溶液を 30 分掛けて室温に加温した。その後、50.2 mg (0.141 mmol) の

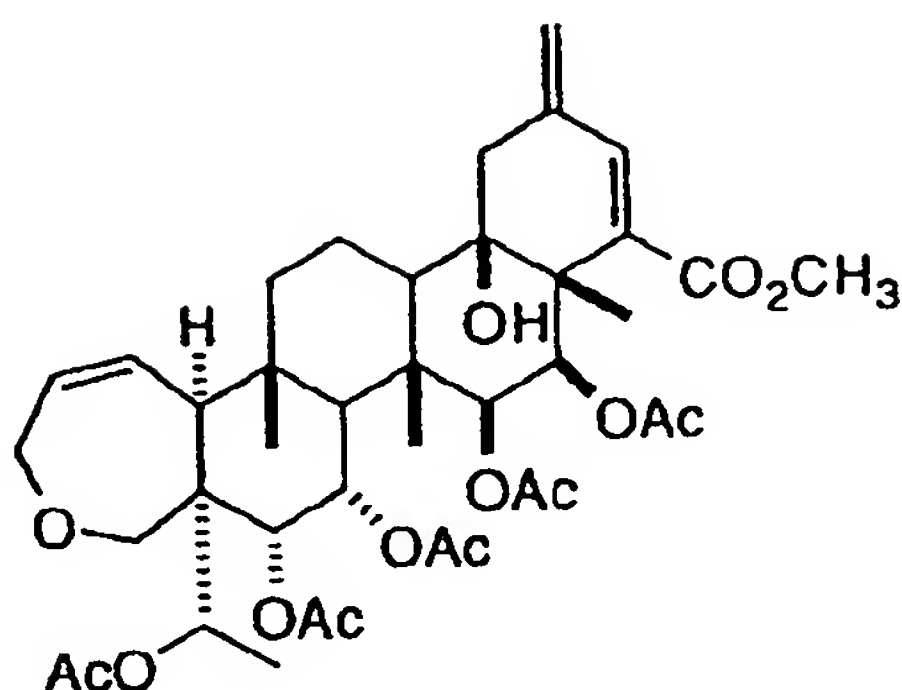
4-(2-ブロモベンゾイル)オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29)-ジエン-3-オンを 2 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を添加し、得られた溶液を窒素下に 55℃ で 14 時間加熱した。混合物を 2.5 M NaOH 及びブラインで洗浄し、その後 MgSO₄ で脱水した。濾液を、5:4:1 のヘキサン:メチル t-ブチルエーテル:アセトニトリルとヘキサンとの 8.9:4 混合物を用いる HPLC (Waters RCM; μ Porosil; 2.5 mm \times 10 cm) により精製して、31.3 mg (64%) の標記化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.67 (1H, C4-H)、7.10 (s, 1H, C21-H)、7.40~7.43 (m, 2H)、7.72 (dd, 1H, J=2.2 及び 6.9 Hz)、7.78 (dd, 1H, J=2.3 及び 6.9 Hz)。

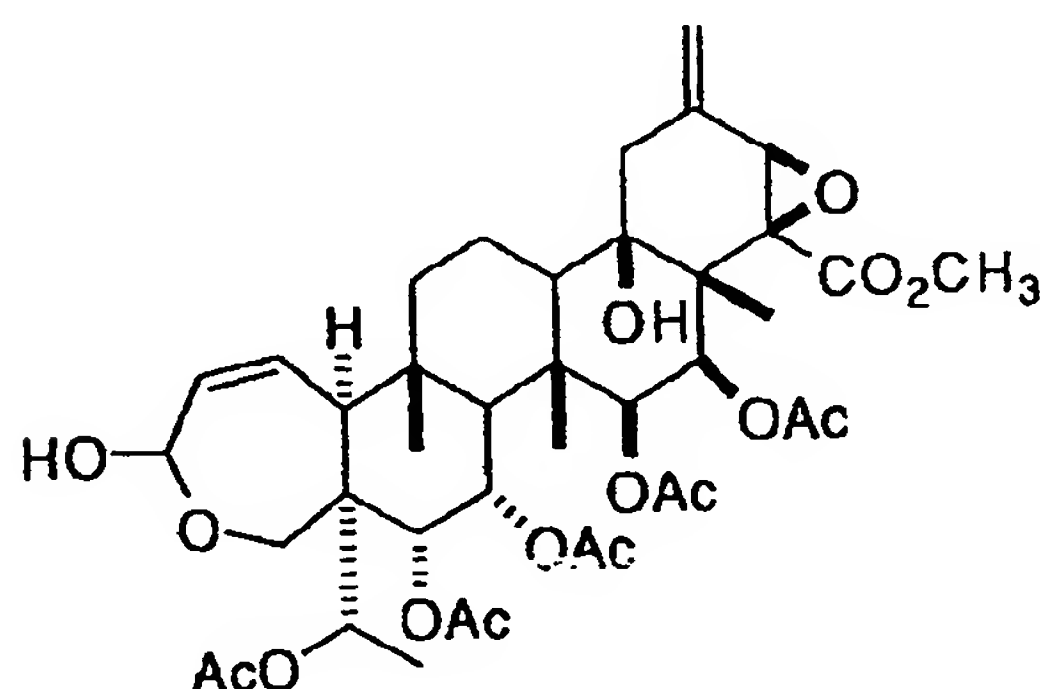
質量スペクトル (APCI): m/e 930、932 (⁷⁹Br-M⁺NH₄⁺, ⁸¹Br-M⁺NH₄⁺)。

実施例 7

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29), 21-トリエン



ステップA: 4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチル
オキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒド
ロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7
 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-
Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル
-24-オキサオレアナー-1, 20 (29) -
ジエン-3-オール

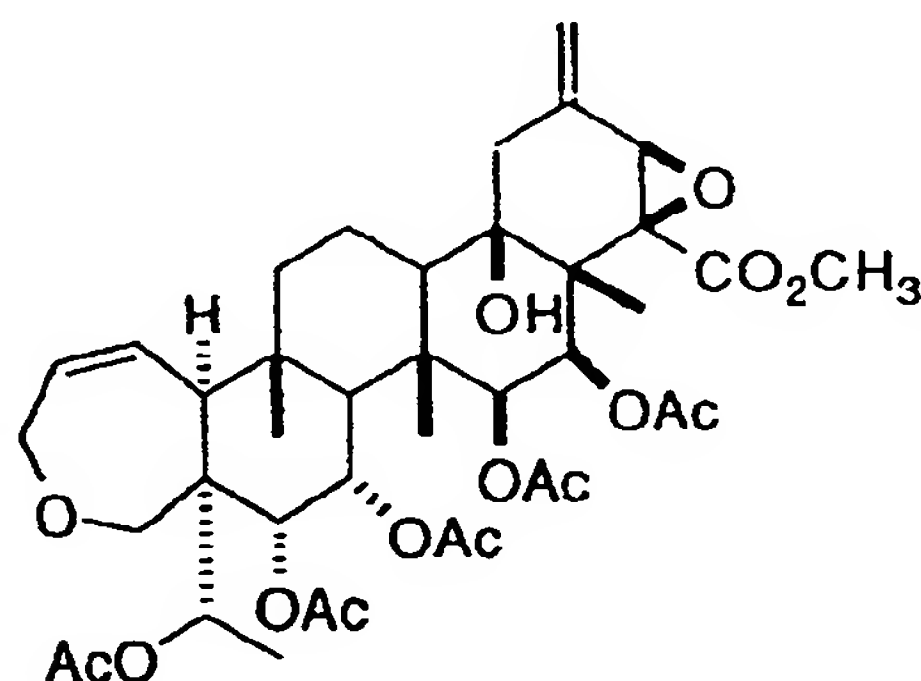


3. 0 g (3. 8 mmol) の4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチル
 ルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボ
 ニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-
 A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20 (29) -ジ
 エン-3-オンを20 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解させた溶液を窒素下に0
 °Cに冷却した。次に、水素化リチウムトリ- (t-ブトキシ) アルミニウムの1
 M溶液9 mlを滴下し加え、溶液を0°Cで攪拌した。18時間後、H₂SO₄の2

M水溶液を20ml滴下し加えることによって反応を停止させ、混合物を200mlのエーテルで稀釈した。層を分離し、水性層を各100mlのエーテルで2回洗浄した。有機層を20mlの2M H_2SO_4 水溶液及びブラインで逐次洗浄して

から一つに合わせ、 MgSO_4 で脱水し、かつ濃縮して2.9g (99%)の標記化合物を得、これをそのまま次のステップに用いた。

ステップB: 4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチル
オキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒド
ロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7
 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-
Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル
-24-オキサオレアナー-1, 20(29)-
ジエン



2.9gの粗な4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス(アセチルオキシ)-21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21

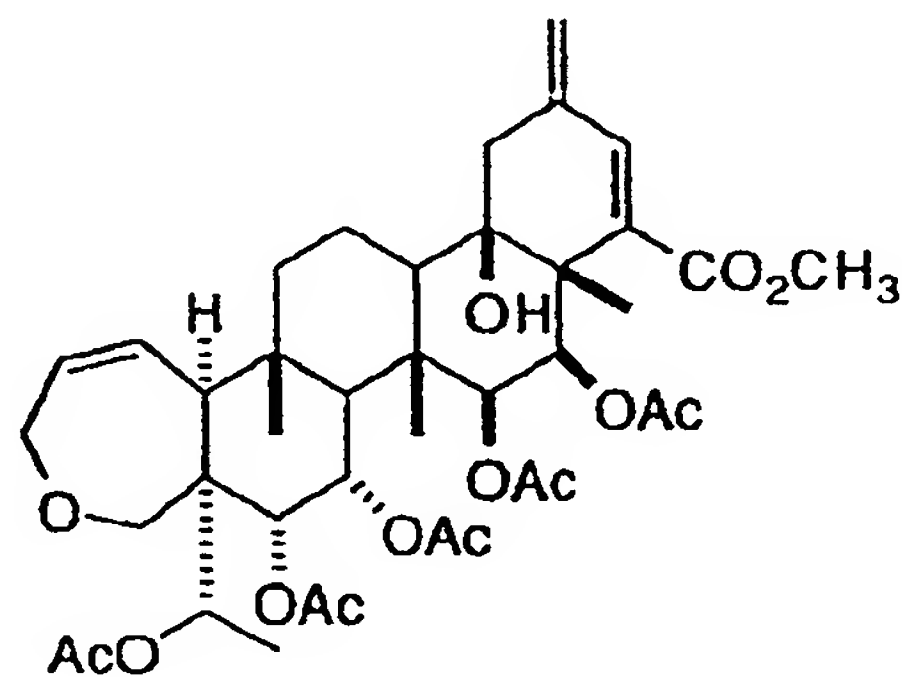
β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-1, 20(29)-ジエン-3-オールから成る試料を窒素下に10mlの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。得られた溶液に10mlのトリエチルシランを添加し、これを室温で10分間攪拌した。次に、2ml (20mm

o 1) の三フッ化ホウ素エーテル化物を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。KHC₃O₃の飽和水溶液10mlの添加によって反応を停止させ、得られた混合物をエーテルと水とに分配した。水性層をエーテルで洗浄し、有機抽出物をブラインで洗浄してから一つに合わせ、MgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、30%酢酸エチルーヘキサンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、2.13g (72%) の標記化合物を白色の固体として得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.1. 4、4. 34 (dd, AB, 2H, J = 12Hz, C3-H)。

質量スペクトル (APCI): m/e 792 (M⁺NH₄)。

ステップC: 4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチル
オキシ) -18-ヒドロキシ-22-メトキシ

カルボニル [6α, 7α, 15β, 16β] D:
A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジ
ノル-24-オキサオレアナー1, 20 (2
9), 21-トリエン



119mg (0.300mmol) の六塩化タングステン を4ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を窒素下に-78℃に冷却した。次に、0.38ml (0.61mmol) の1.6Mブチリチウムを添加し、溶液を30分掛けて室温に加温した。34.6mg (0.045mmol) の4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6α, 7α, 15β, 16β, 21β, 22β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサ

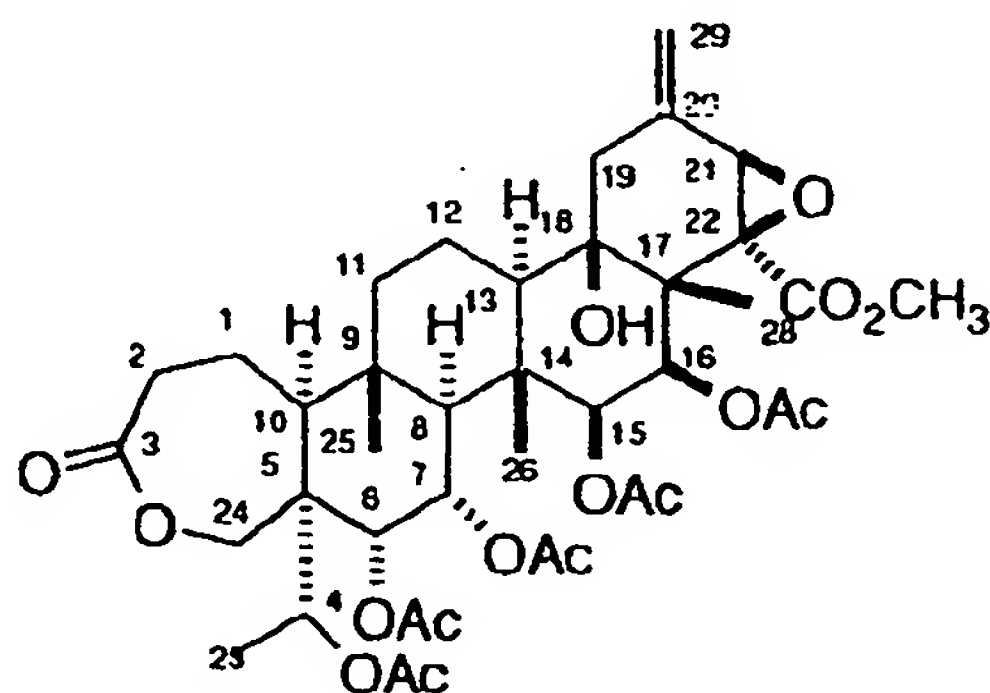
オレアナー1, 20 (29) - ジエンを2 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を添加し、得られた溶液を窒素下に50℃で14時間加熱した。混合物を20 ml のエーテルで稀釈し、これを2.5M NaOH及びブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、5:4:1のヘキサン:メチルト-ブチルエーテル:アセトニトリルとヘキサンとの6.75:7.0混合物を用いるHPLC (Waters RCM; μ Porosil; 25mm \times 10cm) により精製して、27mg (80%) の標記化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : (s, 1H, C21-H)。

質量スペクトル (APCI): 776 (M⁺ NH₄)。

実施例8

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー20 (29) - エン-3-オン



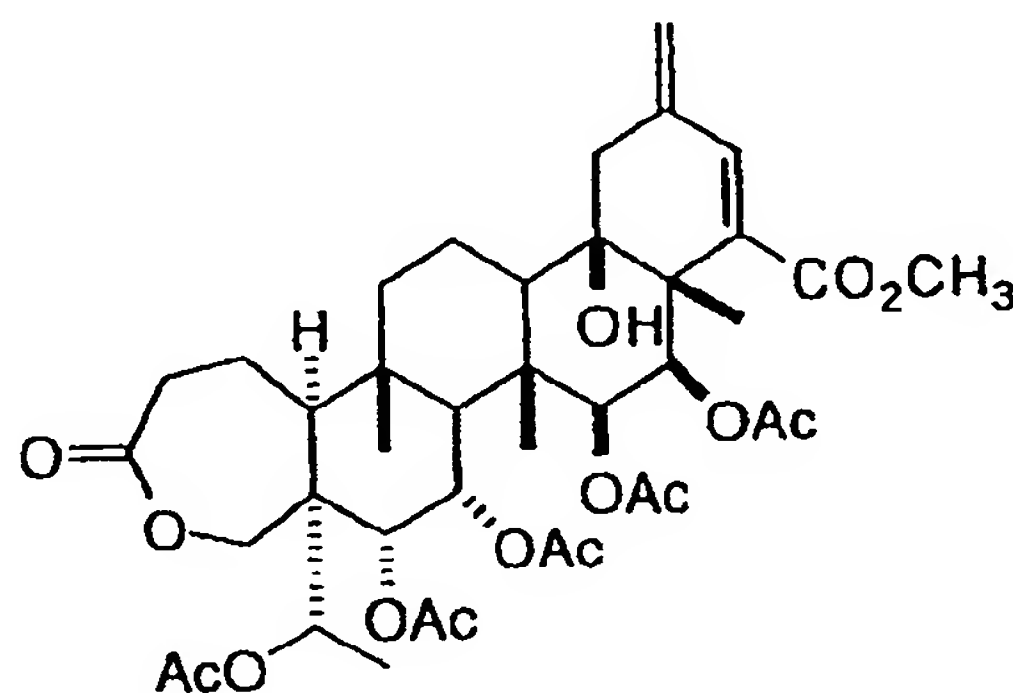
図式Aに示したように、Spachea correaから単離した4, 5, 6, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー1, 20 (29) - ジエン-3-オンをリチウム金属を添加した液体アンモニアに加えると、C1位のオレフィン基が還元されて飽和ラクトンが

生成する。

実施例9

4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-
22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-Fried
o-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20 (29), 2
1-ジエ

ン-3-オン

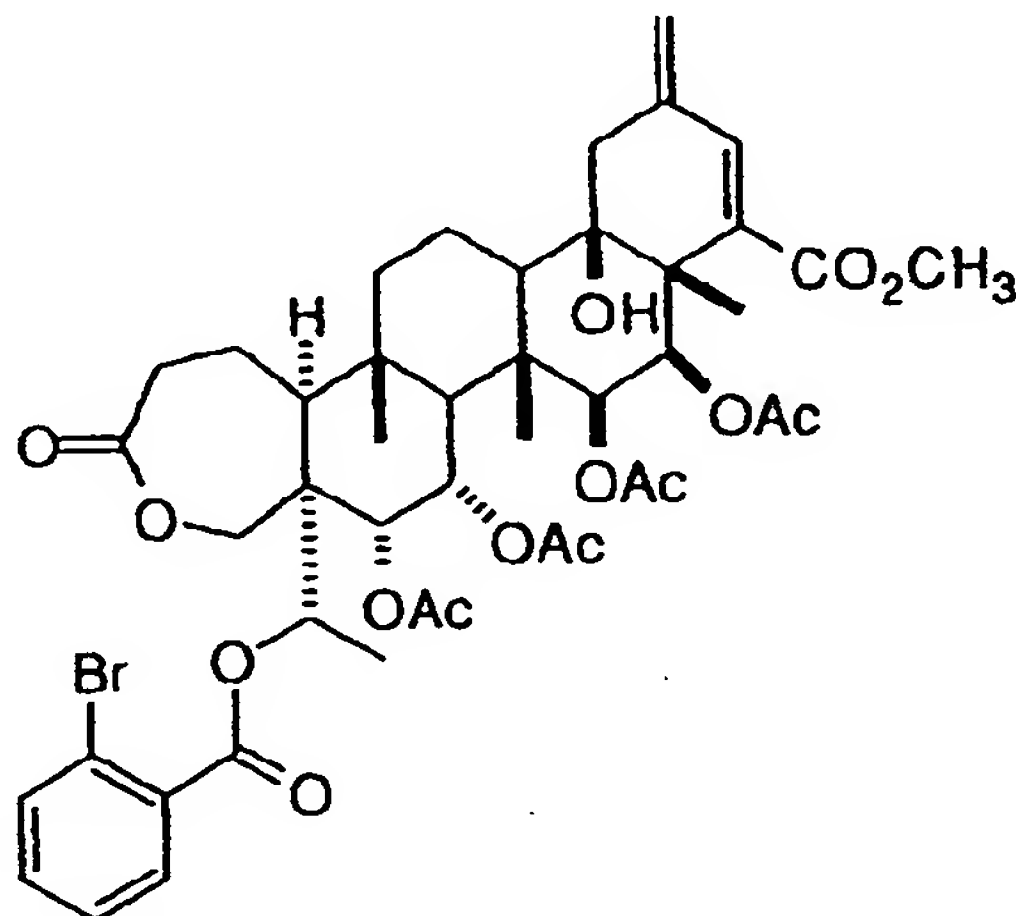


233mg (0.56mmol) の六塩化タングステンを8mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を窒素下に -78°C に冷却する。次に、0.70ml (1.12mmol) の1.6Mブチルリチウムを添加し、溶液を30分掛けて室温に加温する。その後、111mg (0.141mmol) の4, 6, 7, 15, 16-ペンタキス (アセチルオキシ) -21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20 (29)-エン-3-オンを2mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を添加し、得られた溶液を窒素下に 55°C で14時間加熱する。混合物をシリカゲルの10

cmカラムに適用し、このカラムを2:1の酢酸エチルーヘキサンで洗浄する。溶出液を濃縮し、2:1の酢酸エチルーヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を生成させる。

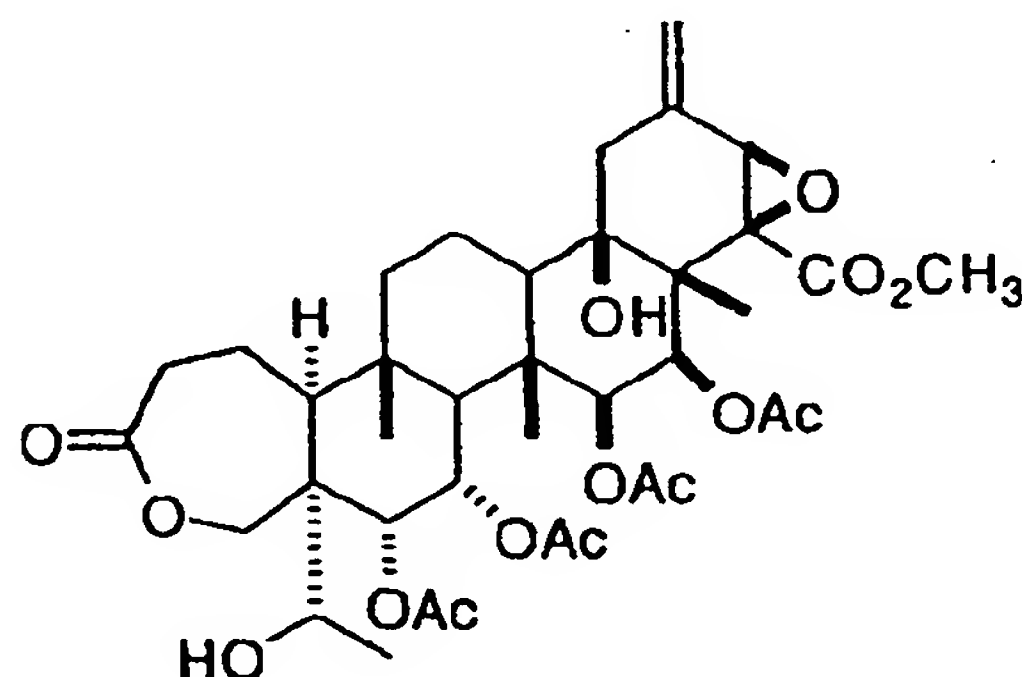
実施例 10

4-(2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20 (29), 21-ジエン-3-オン



ステップA: 6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -21, 22-エポキシ-4, 18-ジヒ

ドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20 (29) -エン-3-オン

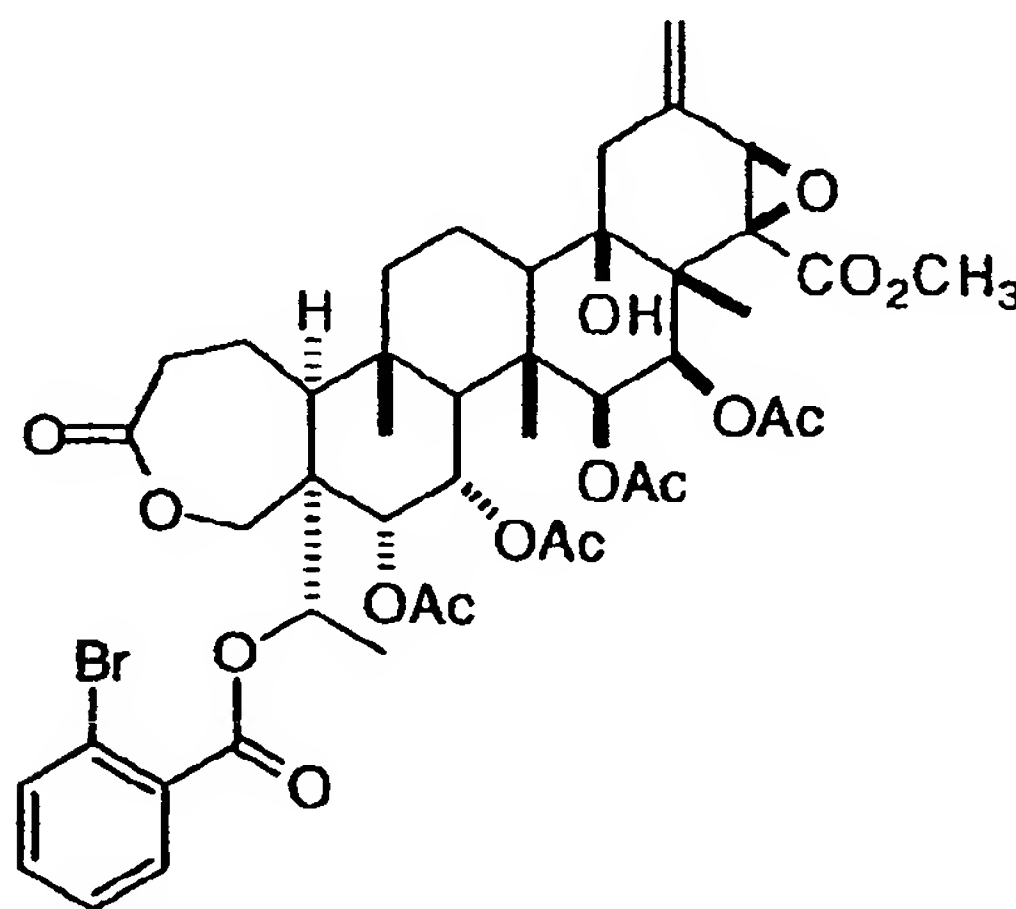


102. 1mg (0.130mmol) の4, 6, 7, 15, 16-ペンタキ

ス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナ-20 (29) -エン-3-オンを4 mlのテトラヒドロフラン及び2 mlの3M HCl水溶液に溶解させた溶液を40℃で24時間加熱する。溶液をジクロロメタンで稀釈し、層を分離する。

有機層を0.1Mリン酸緩衝液 (pH7) で洗浄し、その後MgSO₄で脱水し、濃縮する。残留物を、2:1の酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を生成させる。

ステップB: 4-(2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナ-20 (29) -エン-3-オン

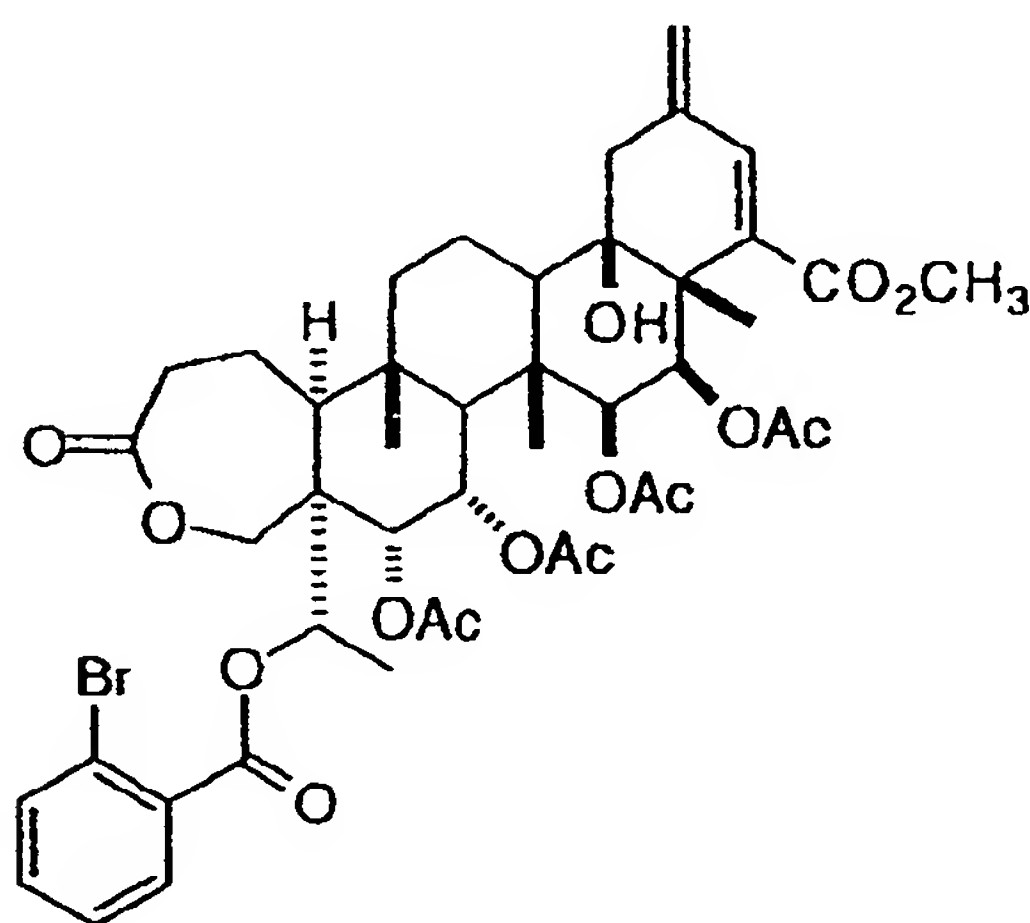


17. 5mg (23.5 μ mol) の6, 7, 15, 16-

テトラキス (アセチルオキシ) - 21, 22-エポキシ-4, 18-ジヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β

] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナ-20(29)-エン-3-オンを0.5mlのピリジンに溶解させた溶液に27.5ml (237 μmol) の塩化ベンゾイルを添加する。溶液を室温で4時間攪拌し、その後減圧下に濃縮する。残留物を、まずシリカゲルプラグで濾過し、次いで5:4:1のヘキサン:メチルト-ブチルエーテル:アセトニトリルとヘキサンとの9:6混合物を用いるHPLC (Waters RCM; $\mu\text{Porosil}$; 10mm \times 10cm) により精製して標記化合物を生成させる。

ステップC: 4-(2-ブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β] D: A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナ-20(29), 21-ジエン-3-オン



218mg (0.55mmol) の六塩化タングステン SnCl_6 を8mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を窒素下に -78°C に冷却する。次に、0.69ml (1.10mmol) の1.6Mブチルリチウムを添加し、溶液を30分掛けて室温に加温する。その後、50.2mg (0.141mmol) の4-(2

ーブロモベンゾイル) オキシ-6, 7, 15, 16-テトラキス (アセチルオキシ) -21, 22-エポキシ-18-ヒドロキシ-22-メトキシカルボニル [6 α , 7 α , 15 β , 16 β , 21 β , 22 β] D:A-Friedo-A-ホモ-27, 30-ジノル-24-オキサオレアナー-20 (29) -エン-3-オンを2 mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させた溶液を添加し、得られた溶液を窒素下に55℃で14

時間加熱する。混合物をシリカゲルの10 cmカラムに適用し、このカラムを2 : 1の酢酸エチル-ヘキサンで洗浄する。溶出液を濃縮し、2 : 1の酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を生成させる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/17481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : C07D 313/06; A61K 31/365 US CL : 514/183; 549/266, 268 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/183; 549/266, 268 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4,453,967 (MORI) 12 June 1984, see entire document.	1-19
Y	Phytochemistry, Vol. 29, No. 7, issued 1990, ABREU et al.; "A Nor-triterpenoid From Lophanthera Lactescens," pages 2257-2261, see pages 2257-2261.	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 JANUARY 1997		Date of mailing of the international search report 05 MAR 1997
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer P.K. SRIPADA Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/17481

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/17481

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

- I. Claims 1-10, 13, 14, 18 and 19; drawn to compounds, pharmaceutical formulations and method of treating a condition in a mammal facilitated by K_{13} inhibitor.
- II. Claims 11, 16, 17 drawn to method of preventing or treating resistance of transplantation, classified in Class 514, subclass 183.
- III. Claims 12, 15 drawn to method of suppressing immune system; with coadministration of second agent, classified in Class 514, subclass 183.

The Groupings of the invention lack unity of invention because Groups I, II and III are drawn to different methods of use. If one of the methods is found in prior art, it would not make a reference to other methods, 37 CFR 1.475(d). The different methods of use have different etiologies, involving different cascade systems. The claims, therefore, are not so linked by a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2 as to form a single invention concept.

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 9603903.7
(32)優先日 1996年2月23日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)
(31)優先権主張番号 9605161.0
(32)優先日 1996年3月12日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN
(72)発明者 バオ, ジャンミン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
(72)発明者 ケイザー, フランク
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
(72)発明者 パーソンズ, ウィリアム・エイチ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
(72)発明者 ラブレヒト, キヤスリーン・エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126